

## 基于 TSPO 的 PET 显像在癫痫诊疗中的应用进展

李旻晓 徐俊玲

郑州大学人民医院、河南省人民医院核医学科, 郑州 450003

通信作者: 徐俊玲, Email: xjlhzq@163.com

**【摘要】** 相对分子质量  $18 \times 10^3$  转位蛋白(TSPO)作为一种神经炎症反应标志物,在激活的小胶质细胞中表达上调,与癫痫的发生密切相关。TSPO PET 显像通过可视化神经炎症反应,为癫痫的病理机制研究、致痫区的术前定位、癫痫严重程度预测及疗效评估提供了新视角。该综述聚焦于基于 TSPO 的 PET 显像在癫痫诊疗中的应用进展。

**【关键词】** 癫痫;受体, GABA;正电子发射断层显像术;发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250417-00110

### Advances in application of TSPO PET imaging in diagnosis and treatment of epilepsy

Li Minxiao, Xu Junling

Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Xu Junling, Email: xjlhzq@163.com

**【Abstract】** Translocator protein (TSPO;  $18 \times 10^3$ ), a neuroinflammation biomarker upregulated in activated microglia, plays a crucial role in epilepsy. TSPO PET imaging visualizes neuroinflammation, offering new insights into the pathological mechanisms of epilepsy and potential applications in preoperative epileptogenic zone localization, predicting epilepsy severity, and evaluating therapeutic efficacy. This review summarizes the progress in TSPO PET imaging applications in epilepsy diagnosis and treatment.

**【Key words】** Epilepsy; Receptors, GABA; Positron-emission tomography; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250417-00110

癫痫是神经系统常见疾病,全球约 7 000 万人受其困扰<sup>[1]</sup>。其中,20%~40%的患者为难治性癫痫<sup>[2]</sup>。手术是唯一根治手段,其成功率依赖于致痫区的精准定位<sup>[1]</sup>。尽管 MRI 对皮质结构异常敏感,但 30% 的难治性癫痫患者 MRI 检查仍为阴性<sup>[3]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET 虽是较优的协助定位方法<sup>[4]</sup>,但在 40% 的病例中仍无法提供足够信息<sup>[5]</sup>。尽管新型示踪剂如<sup>18</sup>F-氟马西尼(flumazenil, FMZ)和<sup>18</sup>F-突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A)在描绘病灶边界方面较<sup>18</sup>F-FDG 有一定优势<sup>[6-7]</sup>,但其定位准确性仍有待验证。相对分子质量  $18 \times 10^3$  转位蛋白(translocator protein, TSPO)假说为耐药机制的研究提供了新方向<sup>[8]</sup>。TSPO PET 显像不仅优化了致痫区定位,还在揭示炎症反应与癫痫发生发展关系方面展现出优势<sup>[9]</sup>,有望为抗癫痫药物的合理应用提供指导,尤其在 MRI、<sup>18</sup>F-FDG、<sup>18</sup>F-FMZ、<sup>18</sup>F-SV2A PET 显像无法充分满足临床需求时,其补充价值尤为突出。

#### 一、TSPO PET 配体

TSPO 是一种线粒体外膜蛋白,最初被视为活化小胶质细胞的标志物<sup>[10]</sup>,但有研究指出其在反应性星形胶质细胞中亦上调<sup>[11]</sup>。TSPO 配体历经 3 代革新<sup>[12]</sup>。第 1 代配体<sup>11</sup>C-N-甲基-N-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-甲酰胺[N-methyl-N-(1-methylpropyl)-1-(2-chlorophenyl)-3-isoquinoline carboxamide, PK11195]最早投入使用,其对 rs6971 多态性不敏感,亲和力高,但非特异性结合率高和脑生物利用度低限制了其临床应用<sup>[13]</sup>。第 2 代配体具有高亲和力和脑摄取

率,其中 N,N-二乙基-2-(2-(4-(2-<sup>18</sup>F-氟乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙酰胺[N,N-diethyl-2-(2-(4-(2-<sup>18</sup>F-fluoroethoxy)phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetamide, <sup>18</sup>F-DPA-714}的应用最为广泛,在 PET 显像中展现出明显优于<sup>11</sup>C-PK11195 的病灶摄取<sup>[14]</sup>。然而,大多数第 2 代配体对单核苷酸 rs6971 多态性敏感,导致尽管个体具有相似的 TSPO 结合位点密度,但其 PET 信号量化结果却差异明显<sup>[13]</sup>。第 3 代示踪剂以 S-N,N-二乙基-9-(2-<sup>18</sup>F-氟乙基)-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-4-甲酰胺[S-N,N-diethyl-9-(2-<sup>18</sup>F-fluoroethyl)-5-methoxy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-4-carboxamide, <sup>18</sup>F-GE-180]为代表,较第 2 代表现出更高的病灶摄取和更低的背景结合,并且对 rs6971 多态性不敏感<sup>[15]</sup>。动物实验显示,<sup>18</sup>F-GE-180 PET 不仅可监测颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)大鼠中的神经炎症反应,还具有预测癫痫发作的潜力<sup>[16]</sup>。在临床研究中,<sup>18</sup>F-GE-180 PET 被证实在胶质母细胞瘤及几种神经退行性疾病中具有较好的灵敏度<sup>[17]</sup>。但<sup>18</sup>F-GE-180 显著的血管结合颇具争议,在脑组织中表现出的高摄取可能部分源于血管摄取<sup>[18]</sup>。开发兼具高选择性、低 rs6971 敏感性的新型示踪剂仍是未来突破方向。

#### 二、TSPO PET 显像在癫痫诊疗中的应用

1. TSPO 与癫痫的病理背景。炎症反应是癫痫发生发展的重要调控因素。致痫区内存在小胶质细胞和星形胶质细胞等炎症细胞的浸润,活化的胶质细胞释放白细胞介素(in-

terleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子,并通过 Toll 样受体介导的信号级联反应,导致神经元过度兴奋,从而降低致痫阈值<sup>[19]</sup>。Ji 等<sup>[11]</sup>认为 TSPO 在活化星形胶质细胞中的高表达与可逆性神经元损伤相关,而在活化小胶质细胞中的高表达则提示不可逆性损伤。多项研究表明,癫痫慢性期 TSPO 的表达主要与小胶质细胞的活化相关,而与反应性星形胶质细胞的相关性较弱<sup>[14,20-21]</sup>。Nguyen 等<sup>[22]</sup>的研究结果提示 TSPO 表达具有时间依赖性,早期以小胶质细胞为主,后期则逐渐转为星形胶质细胞。TSPO 信号的病理机制目前仍存争议,主流观点认为其反映了小胶质细胞的表型转变(如促炎的 M1 表型与抗炎的 M2 表型)<sup>[23]</sup>,但其在癫痫发生中的作用尚不明确,甚至有学者对这种二分法的合理性提出质疑<sup>[24]</sup>。

2. 定量分析 TSPO PET 的困境。TSPO 的定量分析面临诸多挑战。动态 PET 扫描联合动力学分析曾被视为“金标准”,其通过持续动脉采血构建配体随时间变化的输入函数,结合药代动力学模型,估算特定脑区中 TSPO 的浓度<sup>[25]</sup>。但与其他非侵入性技术相比,该方法存在耗时长、模型选择复杂及血浆输入函数变异性高等局限性。通过计算静态扫描中目标区(TSPO 表达充足)与参考区(TSPO 表达缺乏)的 SUV 比值(SUV ratio, SUVr)实现对 TSPO 的快速评估<sup>[26]</sup>。鉴于 TSPO 复杂的病理背景,学者们引入伪参考区的概念,即在病理条件下表达强度不变、仅微量表达 TSPO 的区域。但当研究的疾病以广泛的炎性反应为特征时,参考区的选择将出现偏差。除此之外,现有研究多为小样本研究,缺乏统一的 SUVr 阳性阈值。Turkheimer 等<sup>[27]</sup>提出的监督聚类算法(supervised clustering algorithm, SVCA)能够识别具有最小特异性结合的体素,自动提取伪参考区域,从而实现非侵入性量化,避免了使用易受 TSPO 表达和病理变化影响的伪参考区的影响,在<sup>18</sup>F-DPA-714 PET 中显示出与动脉输入函数法高度一致的结果<sup>[26]</sup>。总之,TSPO 的精确量化是一个需要持续研究的课题。

3. 利用 TSPO PET 定位致痫区的可行性。先前研究已表明,TSPO PET 的定位准确性高于<sup>18</sup>F-FDG<sup>[5]</sup>,其优势主要体现在对致痫区边界的描绘方面。Zhang 等<sup>[9]</sup>的研究证实,<sup>18</sup>F-DPA-714 PET 通过提供更精确的致痫区轮廓及较高的摄取特异性,为术前评估提供了关键支持证据。值得注意的是,Kilmer 等<sup>[28]</sup>的最新研究表明 TSPO PET 高代谢区与立体脑电图异常放电区域具有高度一致性,二者数据的结合将弥补<sup>18</sup>F-FDG PET 与 MRI 阴性的缺陷,尤其是在颞叶、岛叶、枕叶、顶叶癫痫及局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)患者中,间接证明了 TSPO PET 的可靠性。在不同癫痫亚型中,TSPO 信号强度呈现明显差异。Hirvonen 等<sup>[29]</sup>的研究指出,伴有海马硬化的 TLE 患者在致痫区同侧表现出高于无海马硬化者的 TSPO 信号。新皮质癫痫因 TSPO 信号的双侧非特异性分布导致定位难度较高<sup>[12]</sup>,但在 Kagitani-Shimono 等<sup>[20]</sup>的研究中,TSPO PET 展现出突出的辅助价值,尤其对于 MRI 阴性的病例。对于 MRI 和<sup>18</sup>F-FDG PET 均不敏感的 FCD,TSPO PET 有助于细化定位,且结合术后病理验证发现,FCD II b 型较 II a 型与 TSPO 高表达相关性更强<sup>[30]</sup>,这可能与其病理特征(气球样细胞和异形神经元浸润)导致小胶

质细胞聚集密度高于 II a 型有关。此外,在一组不同病因的难治性癫痫患者中发现神经胶质增生和皮质畸形组的 TSPO SUVr 均值较其他病因组更高,但组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示需扩大样本验证其特异性<sup>[20]</sup>。Bartos 等<sup>[17]</sup>在 41 例胶质母细胞瘤伴癫痫的患者中观察到,病灶对侧存在 TSPO PET 的异常摄取,其中 TSPO 信号强度最高的是 2 例伴有局灶性至双侧强直-阵挛性癫痫发作(focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCs)的患者,免疫组织化学检测结果显示这种变化由对侧半球内的免疫细胞主导。此外,癫痫发作类型与频率对 TSPO 信号的影响亦不容忽视。Qiao 等<sup>[30]</sup>发现 TSPO PET 与 FBTCs 存在高相关性,非 FBTCs 患者 TSPO 表达或更高。Cheval 等<sup>[5]</sup>发现癫痫发作频率较高的患者<sup>18</sup>F-DPA-714 PET 异常摄取强度更大。动物实验显示,TSPO 表达在癫痫发作后 1~2 周达到峰值<sup>[31]</sup>,因此笔者建议在发作后 2 周内进行扫描,以捕捉炎性反应的高峰期。综上,TSPO PET 在多模态影像融合(结合 MRI 与<sup>18</sup>F-FDG PET)中展现出较大潜力,同时在不同癫痫亚型中的差异性以及与癫痫发作类型和频率的相关性,使其在难治性癫痫的诊疗中具有重要价值。

4. TSPO PET 显像临床应用的局限性。TSPO PET 显像在癫痫中的临床应用面临多重挑战。首先,TSPO 信号并不局限于致痫区,而是在整个癫痫网络中扩散,例如发作后海马中广泛的 TSPO 表达<sup>[31]</sup>,因此需重点区分致痫区与继发性炎症反应区,以避免过度切除功能性脑组织。研究者认为致痫区外部的 TSPO 表达机制不同,TSPO 的高表达反映了神经变性正在进行的区域有高度活化的小胶质细胞聚集,而外周 TSPO 表达区域小胶质细胞数量较少<sup>[32]</sup>。Butler 等<sup>[33]</sup>发现,与发作期<sup>11</sup>C-PK11195 PET 显像所示相比,癫痫发作后的异常代谢范围明显增大,提示发作后神经炎性反应升级可能导致致痫区定位的准确性降低。实际上,TSPO PET 提供的信息更像是炎性反应过程中的一张“快照”,其包括癫痫发作或诱导引起的炎性反应,而这种炎性反应可能不仅仅与癫痫有关。相关合并症也可能引起 TSPO 表达上调,干扰致痫区定位,如神经退行性疾病中存在皮质边缘系统和丘脑的假阳性表达<sup>[34]</sup>,共病对 TSPO 信号的潜在贡献是未来研究的重点。此外,Bertoglio 等<sup>[35]</sup>指出 TSPO PET 不仅可以预测癫痫复发频率,还能反映抑郁症和感觉运动相关共病的严重程度。最后,rs6971 基因多态性、精神药物的干扰<sup>[36]</sup>、年龄等混杂因素亦会影响 TSPO 表达水平,临床研究需严格筛选入组患者。Kumar 等<sup>[37]</sup>发现中脑和丘脑中的 TSPO 表达随着年龄的增长而增加,而 Kagitani-Shimono 等<sup>[20]</sup>在对儿童癫痫患者的研究中未发现该相关性。尽管既往研究指出东亚人群多为 TSPO 高亲和力结合者<sup>[38]</sup>,但中国人群 TSPO 基因型的数据仍较缺乏,因此笔者建议对所有受试者进行基因分型,以排除基因多态性对定量结果的影响。未来研究需进一步优化多模态数据融合策略,并通过纵向设计明确成像时机与病理机制的关联,增强其临床可行性。

5. TSPO PET 显像用于预后预测。TSPO PET 显像在癫痫预后预测中展现出独特潜力。Bertoglio 等<sup>[39]</sup>发现,急性期(发作后 2 周内)的 TSPO 水平与癫痫发生密切相关,而慢性期(发作 12 周后)则与复发频率相关。Qin 等<sup>[8]</sup>的研究结果

与之相似,即发作后 2 周的 TSPO PET 数据更具预测价值,原因在于后期炎症反应的消退会导致数据准确性下降。此外,选择具有预测意义的脑区也十分重要。有研究显示,炎症反应在发作后首先出现在腹侧海马和周围皮质,随后扩展至杏仁核和梨状皮质<sup>[14]</sup>。Russmann 等<sup>[16]</sup>发现癫痫发作频率与早期海马区的 TSPO 表达呈高度相关。这同时可为抗炎治疗的靶点选择提供依据。

创伤后癫痫(post-traumatic epilepsy, PTE)约占难治性癫痫的 20%<sup>[40]</sup>。其潜伏期较长,目前尚无明确手段预测 PTE 的发生。Missault 等<sup>[41]</sup>的研究证实,脑损伤后病灶同侧海马及病灶周围 TSPO 的高表达与癫痫发作易感性的增强相关。综上,TSPO PET 显像在癫痫预后预测中表现出色,不仅有望成为癫痫早期诊断和预后评估的新工具,也为抗炎治疗的靶点选择提供了重要依据。

6. TSPO PET 显像在癫痫治疗中的应用。癫痫的难治性可能与神经炎症反应有关,小胶质细胞的激活是癫痫发作的关键过程。研究证实,在癫痫发作早期抑制小胶质细胞活化可有效阻断星形胶质细胞再活化,从而抑制发作<sup>[42]</sup>。因此,小胶质细胞是重要的治疗靶点,但其在不同的时空背景下兼具促病作用又具抗痫作用,这使干预措施变得复杂<sup>[19]</sup>。多种抗炎药物已进入临床前研究阶段,米诺环素通过抑制兴奋毒素诱导的小胶质细胞增殖和活化展现出抗痫潜力,但其疗效目前仍存争议<sup>[43]</sup>。TSPO PET 显像能够动态监测小胶质细胞活化,为抗炎药筛选及疗效评估提供了可视化工具。综上,TSPO PET 显像有望为癫痫治疗提供有力指导。

### 三、展望

越来越多的证据表明,TSPO PET 显像在癫痫发作的多个环节具有应用潜力。本文通过整合相关临床和临床前研究,探讨了其在癫痫中的临床适用性。首先,TSPO PET 术前定位致痫区的能力已在部分研究中展现出良好前景,但受限于样本量不足及 TSPO 表达的异质性,尚难得出具有功能意义的可靠结论,需联合体外组织化学分析以阐明神经炎症反应和癫痫的关系。其次,现有 TSPO 配体缺乏表型选择性,亟需开发更具特异性的 TSPO 配体,弥补现有配体在细胞类型及表型识别方面的局限性。最后,在临床前研究中,TSPO PET 显像不仅可用于评估抗炎治疗的效果,还可用于预测疾病预后。然而,药物筛选和干预时机的最佳窗口仍需进一步明确。作为一种非侵入性成像工具,TSPO PET 有望加速癫痫研究成果向临床的转化。

综上所述,TSPO PET 显像在癫痫中的应用前景广阔,未来随着成像技术和示踪剂的不断优化,有望精准量化神经炎症反应,为癫痫的诊疗提供有力支持,推动其诊疗策略的革新与发展。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 李旻晓:论文撰写;徐俊玲:论文写作指导与修改

### 参 考 文 献

[1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults [J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32596-0.  
[2] French JA. Refractory epilepsy: clinical overview [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 Suppl 1: 3-7. DOI:10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x.

[3] Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG, et al. MRI-negative temporal lobe epilepsy—what do we know? [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 727-742. DOI:10.1111/epi.13699.  
[4] 曾春媛,周海玲,谭志强,等.脑<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对MRI阴性难治性癫痫患者术前致痫灶定位的价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(4): 196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231230-00151.  
Zeng CY, Zhou HL, Tan ZQ, et al. Value of brain <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the preoperative localization of epileptogenic foci in refractory epilepsy patients with negative MRI [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(4): 196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231230-00151.  
[5] Cheval M, Rodrigo S, Taussig D, et al. [<sup>18</sup>F]DPA-714 PET imaging in the presurgical evaluation of patients with drug-resistant focal epilepsy [J]. *Neurology*, 2023, 101(19): e1893-e1904. DOI: 10.1212/WNL.000000000207811.  
[6] 李光磊,何娟娟,鲍伟奇,等.<sup>18</sup>F-FDG、<sup>18</sup>F-FMZ PET/CT对局灶性皮质发育不良的定位诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(10): 588-591. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240101-00001.  
Li GL, He JJ, Bao WQ, et al. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-FMZ PET/CT in the localization of focal cortical dysplasia [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(10): 588-591. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240101-00001.  
[7] Li G, Lin Z, Bao W, et al. Head-to-head comparison of [<sup>18</sup>F]FDG, [<sup>18</sup>F]FMZ, and [<sup>18</sup>F]SynVesT-1 positron emission tomography imaging in patients with drug-resistant epilepsy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(7): 2258-2266. DOI:10.1007/s00259-025-07111-7.  
[8] Qin L, Xiao L, Zhu H, et al. Translocator protein (18 kDa) positron emission tomography imaging as a biomarker of neuroinflammation in epilepsy [J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(11): 5201-5211. DOI: 10.1007/s10072-024-07648-9.  
[9] Zhang S, Hu J, Qi Z, et al. Hybrid PET/MRI imaging of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose and 18-kDa translocator protein for presurgical localization in refractory epilepsy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(2): e70251. DOI:10.1111/cns.70251.  
[10] Chen MK, Guilarte TR. Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 118(1): 1-17. DOI:10.1016/j.pharmthera.2007.12.004.  
[11] Ji B, Maeda J, Sawada M, et al. Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(47): 12255-12267. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2312-08.2008.  
[12] Dickstein LP, Liow JS, Austerluehle A, et al. Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1248-1254. DOI:10.1111/epi.15967.  
[13] Turkheimer FE, Rizzo G, Bloomfield PS, et al. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 586-592. DOI:10.1042/BST20150058.  
[14] Kaneko KI, Irie S, Mawatari A, et al. [<sup>18</sup>F]DPA-714 PET imaging for the quantitative evaluation of early spatiotemporal changes of neuroinflammation in rat brain following status epilepticus [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(7): 2265-2275. DOI:10.1007/s00259-022-05719-7.  
[15] Unterrainer M, Mahler C, Vomacka L, et al. TSPO PET with [<sup>18</sup>F]

- GE-180 sensitively detects focal neuroinflammation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(8): 1423-1431. DOI:10.1007/s00259-018-3974-7.
- [16] Russmann V, Brendel M, Mille E, et al. Identification of brain regions predicting epileptogenesis by serial [<sup>18</sup>F] GE-180 positron emission tomography imaging of neuroinflammation in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15: 35-44. DOI:10.1016/j.nicl.2017.04.003.
- [17] Bartos LM, Quach S, Zenatti V, et al. Remote neuroinflammation in newly diagnosed glioblastoma correlates with unfavorable clinical outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(20): 4618-4634. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-24-1563.
- [18] Visi E, Hinz R, Punter M, et al. Positron emission tomography to image cerebral neuroinflammation in ischaemic stroke: a pilot study [J]. *Efficacy and Mechanism Evaluation*, 2020, 7(1): 1-26. DOI:10.3310/eme07010.
- [19] Yu C, Deng XJ, Xu D. Microglia in epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 185: 106249. DOI:10.1016/j.nbd.2023.106249.
- [20] Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, et al. Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 8. DOI:10.1186/s12974-020-02055-1.
- [21] Brackhan M, Bascuñana P, Postema JM, et al. Serial quantitative TSPO-targeted PET reveals peak microglial activation up to 2 weeks after an epileptogenic brain insult[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8): 1302-1308. DOI:10.2967/jnumed.116.172494.
- [22] Nguyen DL, Wimberley C, Truillet C, et al. Longitudinal positron emission tomography imaging of glial cell activation in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy: toward identification of optimal treatment windows[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1234-1244. DOI:10.1111/epi.14083.
- [23] Ottoy J, De Picker L, Kang MS. Microglial positron emission tomography imaging *in vivo*: positron emission tomography radioligands: utility in research and clinical practice[J]. *Adv Neurobiol*, 2024, 37: 579-589. DOI:10.1007/978-3-031-55529-9\_32.
- [24] Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, et al. Microglia states and nomenclature: a field at its crossroads[J]. *Neuron*, 2022, 110(21): 3458-3483. DOI:10.1016/j.neuron.2022.10.020.
- [25] Ottoy J, De Picker L, Verhaeghe J, et al. <sup>18</sup>F-PBR111 PET imaging in healthy controls and schizophrenia: test-retest reproducibility and quantification of neuroinflammation[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(8): 1267-1274. DOI:10.2967/jnumed.117.203315.
- [26] García-Lorenzo D, Lavis S, Leroy C, et al. Validation of an automatic reference region extraction for the quantification of [<sup>18</sup>F]DPA-714 in dynamic brain PET studies[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(2): 333-346. DOI:10.1177/0271678X17692599.
- [27] Turkheimer FE, Edison P, Pavese N, et al. Reference and target region modeling of [<sup>11</sup>C]-(R)-PK11195 brain studies[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(1): 158-167.
- [28] Kilmer J, Rodrigo S, Petrescu AM, et al. TSPO-PET in pre-surgical evaluations: correlation of neuroinflammation and SEEG epileptogenicity mapping in drug-resistant focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 430-443. DOI:10.1111/epi.18182.
- [29] Hirvonen J, Kreisl WC, Fujita M, et al. Increased *in vivo* expression of an inflammatory marker in temporal lobe epilepsy[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(2): 234-240. DOI:10.2967/jnumed.111.091694.
- [30] Qiao Z, Yang Y, Chen Y, et al. Emerging translocator protein-positron emission tomographic imaging improves detection of focal cortical dysplasia[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2339-2352. DOI:10.1111/epi.18351.
- [31] Bertoglio D, Amhaoul H, Van Eetveldt A, et al. Kainic acid-induced post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy with diverging seizure phenotype and neuropathology[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 588. DOI:10.3389/fneur.2017.00588.
- [32] Boulleret V, Dedeurwaerdere S. What value can TSPO PET bring for epilepsy treatment? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49(1): 221-233. DOI:10.1007/s00259-021-05449-2.
- [33] Butler T, Li Y, Tsui W, et al. Transient and chronic seizure-induced inflammation in human focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(9): e191-194. DOI:10.1111/epi.13457.
- [34] De Picker LJ, Morrens M, Branchi I, et al. TSPO PET brain inflammation imaging: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of 156 case-control studies[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 113: 415-431. DOI:10.1016/j.bbi.2023.07.023.
- [35] Bertoglio D, Verhaeghe J, Santermans E, et al. Non-invasive PET imaging of brain inflammation at disease onset predicts spontaneous recurrent seizures and reflects comorbidities[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 69-79. DOI:10.1016/j.bbi.2016.12.015.
- [36] Shi Y, Cui M, Ochs K, et al. Long-term diazepam treatment enhances microglial spine engulfment and impairs cognitive performance via the mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO) [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(3): 317-329. DOI:10.1038/s41593-022-01013-9.
- [37] Kumar A, Muzik O, Shandal V, et al. Evaluation of age-related changes in translocator protein (TSPO) in human brain using <sup>11</sup>C-[R]-PK11195 PET [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 232. DOI:10.1186/1742-2094-9-232.
- [38] Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, et al. An 18-kDa translocator protein (TSPO) polymorphism explains differences in binding affinity of the PET radioligand PBR28 [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(1): 1-5. DOI:10.1038/jcbfm.2011.147.
- [39] Bertoglio D, Amhaoul H, Goossens J, et al. TSPO PET upregulation predicts epileptic phenotype at disease onset independently from chronic TSPO expression in a rat model of temporal lobe epilepsy [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 31: 102701. DOI:10.1016/j.nicl.2021.102701.
- [40] Karlander M, Ljungqvist J, Zelano J. Post-traumatic epilepsy in adults: a nationwide register-based study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(6): 617-621. DOI:10.1136/jnnp-2020-325382.
- [41] Missault S, Anckaerts C, Blockx I, et al. Neuroimaging of subacute brain inflammation and microstructural changes predicts long-term functional outcome after experimental traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(5): 768-788. DOI:10.1089/neu.2018.5704.
- [42] Sano F, Shigetomi E, Shinozaki Y, et al. Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(9): e135391. DOI:10.1172/jci.insight.135391.
- [43] Singh T, Thapliyal S, Bhatia S, et al. Reconnoitering the transformative journey of minocycline from an antibiotic to an antiepileptic drug[J]. *Life Sci*, 2022, 293: 120346. DOI:10.1016/j.lfs.2022.120346.

(收稿日期:2025-04-17)