

^{18}F -Flurpiridaz PET绝对定量心肌血流显像的研究进展

Research progress in ^{18}F -Flurpiridaz PET absolute quantitative myocardial blood flow imaging

Wang Jiao, Li Jianming

引用本文:

汪娇, 李剑明. ^{18}F -Flurpiridaz PET绝对定量心肌血流显像的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(6): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202107008-00178

Wang Jiao, Li Jianming. Research progress in ^{18}F -Flurpiridaz PET absolute quantitative myocardial blood flow imaging[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(6): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202107008-00178

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202107008-00178>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

^{18}F -Flurpiridaz的制备及其在正常巴马小型猪PET/CT心肌灌注显像中的初步实验研究

Primary experimental study on ^{18}F -flurpiridaz synthesis and its myocardial perfusion imaging through PET/CT in normal miniature pigs

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 151-155 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901008-00003>

PET心肌灌注显像及其定量分析的研究进展

The research progress of myocardial perfusion and its quantitative analysis with PET

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(6): 423-429 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.008>

SPECT定量心肌血流及冠状动脉血流储备的研究进展

Research progress of quantifying myocardial flow and coronary flow reserve with SPECT

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(2): 160-165 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.02.011>

^{18}F -FDG PET/CT心肌代谢显像图像质量影响因素的研究进展

Current status of studies on factors affecting myocardial metabolism imaging quality of ^{18}F -FDG PET/CT

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(2): 114-118 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.02.008>

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显像剂 ^{18}F -FLT在脑胶质瘤中的研究进展

Progress in research of PET imaging agent ^{18}F -FLT in glioma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 361-366 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011>

·综述·

¹⁸F-Flurpiridaz PET 绝对定量心肌血流显像的研究进展

汪娇 李剑明

泰达国际心血管病医院核医学科, 天津 300457

通信作者: 李剑明, Email: ichlijm@163.com

【摘要】 PET 绝对定量心肌血流(MBF)显像在冠心病的诊断、危险分层和预后评估方面均具有重要的临床增益价值,但由于传统正电子心肌灌注显像剂的限制,其尚未在临床上广泛应用。2-叔丁基-氯-5[4-(2-氟-¹⁸F-乙氧基甲基)苯基甲氧基]-3(2H)-吡嗪酮(¹⁸F-Flurpiridaz)的成功研发开创了正电子心肌灌注显像剂的新领域,其具有良好的绝对定量 MBF 和心肌血流储备的性能,且相较于经典的正电子心肌灌注显像剂,其在物理性质、心肌摄取率和临床应用的方便性等方面具有明显优势,目前已进入临床Ⅲ期研究,成为最有前景的¹⁸F 标记的 PET 心肌灌注显像剂。笔者就¹⁸F-Flurpiridaz PET 绝对定量 MBF 显像的研究进展进行综述。

【关键词】 心肌灌注显像; 正电子发射断层显像术; ¹⁸F-Flurpiridaz; 心肌血流; 绝对定量

基金项目: 天津市自然科学基金(17JCYBJC28200); 天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技重点项目(2018BWKZ007)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202107008-00178](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202107008-00178)

Research progress in ¹⁸F-Flurpiridaz PET absolute quantitative myocardial blood flow imaging

Wang Jiao, Li Jianming

Department of Nuclear Medicine, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: Li Jianming, Email: ichlijm@163.com

【Abstract】 PET absolute quantitative myocardial blood flow (MBF) imaging has significant clinical incremental value in the diagnosis, risk stratification, and prognosis evaluation of coronary artery disease. Still, it has not been widely used in the clinic due to the limitation of conventional positron myocardial perfusion imaging agents. The successful development of 2-tert-butylchloro-5[4-(2-fluoro-¹⁸F-ethoxymethyl) phenyl methoxy]-3(2H)-pyridazine ketone (¹⁸F-Flurpiridaz) has pioneered a new field of positron myocardial perfusion imaging agents. It has excellent absolute quantitative property in MBF and myocardial flow reserve and has obvious advantages over traditional positron myocardial perfusion imaging agents in physical properties, myocardial extraction rate, and application convenience in the clinic, also, it has entered clinical phase III research process and has become the most promising ¹⁸F-labeled PET myocardial perfusion imaging agents. The authors review the research progress in ¹⁸F-Flurpiridaz PET absolute quantitative MBF imaging.

【Key words】 Myocardial perfusion imaging; Positron-emission tomography; ¹⁸F-Flurpiridaz; Myocardial blood flow; Absolute quantification

Fund programs: Tianjin Natural Science Foundation (17JCYBJC28200); Key Science and Technology Project of Health and Family Planning Commission of Tianjin Binhai New Area (2018BWKZ007)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202107008-00178](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202107008-00178)

绝对定量心肌血流(myocardial blood flow, MBF)对阻塞或非阻塞性冠心病(coronary heart disease, CAD)的诊断、危险分层和预后评估具有重要的临床增益价值。近年

来, PET 心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)因具有较高的图像质量、诊断准确率及较广的设备普及性而日益受到临床重视^[1]。PET 可以更精确地对体内显像剂的

放射性浓度进行定量,从而实现无创、准确的 MBF 绝对定量^[2-3],其被认为是无创性绝对定量 MBF 的“金标准”。通常情况下,¹⁵O-H₂O 是最理想的绝对定量 MBF 的显像剂,但其不能获得静态图像;而¹³N-NH₃·H₂O 不仅能够准确地绝对定量 MBF,还可以获得高质量的静态图像。然而,两者都需要通过回旋加速器现场制备,这使得它们未被广泛应用。⁸²Rb 虽然可以通过发生器现场制备,但其心肌首过摄取率低、正电子射程大且静态图像质量相对较低^[4]。鉴于¹⁸F 具有良好的物理性质和显像质量,对 PET MPI 显像剂的研究热点转向了¹⁸F 标记的化合物。¹⁸F 具有适合的物理半衰期(109.8 min)、较短的正电子射程(约 1 mm)和较低的注射剂量,克服了既往经典 PET MPI 显像剂的固有缺点^[5]。其中,2-叔丁基-氯-5-[4-(2-氟-¹⁸F-乙氧基甲基)苯基甲氧基]-3(2H)-吡嗪酮(2-tert-butylchloro-5-[4-(2-fluoro-¹⁸F-ethoxymethyl)phenyl methoxy]-3(2H)-pyridazine ketone, ¹⁸F-Flurpiridaz)几乎满足了所有主要的理想特性:心肌摄取率高、正电子射程短、物理半衰期合适、T/NT 高,且便于远程配送。其可与线粒体内膜电子传递链的线粒体复合物 I 结合,并具有较高的亲和力。¹⁸F-Flurpiridaz 的动物实验结果表明,其具有良好的图像质量和较高的对比度^[6-7],且其第 I、II 和 III 期临床研究已经完成^[8-10]。我们就¹⁸F-Flurpiridaz PET 绝对定量 MBF 显像的研究进展进行综述。

1 MBF 与 CAD

1.1 MBF 的定义和病理生理

MBF 是指单位时间内通过单位质量心肌的血液体积($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)。MBF 减少通常被认为是由供血冠状动脉狭窄引起的,最终的 MBF 灌注受心外膜的大血管和心肌内的微血管(直径 $<500\ \mu\text{m}$)整体变化的密切调控。在静息状态下,约 75% 的氧气是由心肌从血液中提取出来的,从而使血液内的氧气储备较少。因此,任何增加的氧气消耗(包括心脏代谢导致的氧气需求增加)均主要通过增加 MBF 来实现,而 MBF 的调控取决于心外膜冠状动脉通畅的传导以及微血管正常的结构和功能,后者被认为是 MBF 调控的“闸门”。在正常情况下,冠状动脉血流阻力主要由前小动脉(直径为 $100\sim 500\ \mu\text{m}$)和小动脉(直径 $<100\ \mu\text{m}$)调控,在这种调控下,MBF 在广泛的冠状动脉灌注压力范围内能够保持相对恒定^[11]。通过剪切应力(血流介导的扩张)和压力依赖性(肌源性反应)的内在机制,冠状动脉微血管直径可在前小动脉水平上得以动态调节,最终实现 MBF 的自身调节。为适应心脏做功的变化,冠状动脉大血管、小血管以及微血管共同参与调节,使最终的 MBF 满足心脏因做功而增加的高耗氧需求,这就是心肌血流储备(myocardial flow reserve, MFR),即冠状动脉在最大充血状态下的绝对 MBF

与静息状态下的绝对 MBF 的比值。如果超过自身调节的限度,冠状动脉血流量将呈指数下降,最终导致心肌缺血,MFR 是冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)的等义词。在有外膜冠状动脉狭窄和(或)冠状动脉微血管功能障碍性疾病(coronary microvascular disease, CMVD)的情况下,MFR 会降低;而在心外膜冠状动脉无明显狭窄的情况下,MFR 的降低通常代表 CMVD^[12-13]。MFR 的正常临界值在很大程度上取决于所应用的量化技术,但研究者普遍认为 MFR <2.0 或 2.5 足以导致心肌缺血^[14]。目前,正常 MFR 的诊断范围尚有一定争议,其可能受到多种因素的影响,包括受试者的年龄、性别、心率与血压的乘积以及测定方法和测量重复性变异等。

1.2 绝对定量 MBF 的临床意义

绝对定量 MBF 的重要性及其在存在异常 MFR 时的诊断价值和预后评估意义已经明确。绝对定量 MBF 有助于灵敏地诊断冠状动脉左主干或三支均衡性病变,而 MPI 定性或半定量显像常常获得假阴性诊断结果^[15]。准确地绝对定量 MBF 和 MFR 是体现 PET MPI 诊断增益价值的必要条件。已有研究表明,MBF 的定量分析在 CAD 的诊断和预后评估中具有独立的增益价值^[16]。一方面,绝对定量 MBF 可以提高 PET 检测冠状动脉临界病变的灵敏度和准确率,特别是在存在弥漫性无明显狭窄的 CAD 的情况下,图像上显像剂相对分布的定性或半定量分析不会出现异常,这可能导致漏诊;另一方面,绝对定量 MBF 对于灵敏诊断冠状动脉左主干和(或)多支狭窄至关重要,其不仅能明确各支血管狭窄的血流动力学意义,更重要的是能避免因均衡性缺血而导致的假阴性结果。Moody 等^[17]研究发现,在使用 50% 狭窄临界值分析每支血管的 ROC 时,负荷 MBF(stress myocardial blood flow, sMBF)的诊断灵敏度和阴性预测值均显著高于 MFR;当使用 70% 狭窄临界值时,两者诊断灵敏度的差异不再有统计学意义,但 MFR 的诊断特异度略高于 sMBF;多变量 Logistic 模型分析结果显示,在每支血管的基础上,sMBF 联合总灌注缺损以及 MFR 联合总灌注缺损都是 70% 狭窄的重要的独立预测因子。在 ROC 分析中,sMBF 诊断 CAD 的准确率高于 MFR;左心室整体 MBF 和 MFR 受损已被证明是多种影响心脏的疾病(如 CAD、扩张性或肥厚性心脏病、高血压和糖尿病)预后的有力且独立的预测因子^[18],且 MBF 和 MFR 在预测心血管不良事件中的效能优于定性 MPI 和总负荷评分^[19]。此外,MBF 绝对定量值是已知或可疑的 CAD 患者心脏事件死亡率的独立预测因子,其能提供进一步的递增风险分层^[20]。有研究表明,绝对定量 MBF 和测定 MFR 对于 CMVD 的诊断和预后评估亦具有重要意义^[21]。在心外膜冠状动脉无明显狭窄的情况下,MFR 能辅助诊断 CMVD 及判断预后^[22]。虽然 PET

绝对定量 MBF 的临床价值已被公认,但由于现有的非 ^{18}F 标记的显像剂在使用中具有局限性,故这项技术尚无法广泛应用于临床实践。

2 ^{18}F -Flurpiridaz PET 绝对定量 MBF

2.1 可行性与准确性

^{18}F -Flurpiridaz 较高的心肌摄取率和滞留性有利于其从 PET 动态数据及显像剂的心肌血流动力学模型中绝对定量 MBF^[7]。动物实验结果表明, ^{18}F -Flurpiridaz 具有良好的心肌血流动力学特性,其能被快速摄取(达到半峰摄取的时间约为 35 s)和缓慢清除(排泄半衰期>120 min),心肌摄取率较高(60 min 时每克心肌的摄取量约为注射剂量的 9.5%),且心肺比率(14.1)和心肝比率(8.3)均较高^[7]。故该显像剂具备良好的 PET 动态显像特性,其心肌首过摄取率较高,且与血流有较好的线性关系,即使在负荷诱导的较高的血流状态下, ^{18}F -Flurpiridaz 也有较高的摄取、较长的心肌滞留时间以及较慢的清除速度^[6]。有研究结果表明, ^{18}F -Flurpiridaz 的心肌摄取值和滞留值均高于 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ^[7]。与其他 MPI 显像剂相比, ^{18}F -Flurpiridaz 的心肌摄取范围更接近实际的 MBF 绝对范围,且 ^{18}F -Flurpiridaz 克服了心肌低摄取显像剂(如 ^{82}Rb 、 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$)在较高的血流状态下可能低估 MBF 的不足。 ^{18}F -Flurpiridaz 的 III 期-1 临床试验(“301 试验”)已经完成^[23], ^{18}F -Flurpiridaz PET MPI 的诊断性能已被证实,其在探测病灶范围、图像质量、诊断准确率和辐射剂量方面均优于 SPECT,尤其在女性人群和肥胖患者的诊断中更具优势^[24]。III 期-1 临床试验结果表明,虽然 ^{18}F -Flurpiridaz PET 具有独特优势,且其诊断灵敏度高于 SPECT,但其诊断特异性未达到预先设定的非劣性标准^[23],因此进一步的前瞻性、国际多中心 III 期-2 临床试验正在进行,以明确其绝对定量 MBF 的诊断增益价值。多项研究结果表明,该显像剂可较好地定量 MBF 和 MFR^[8-9]。已有研究者通过放射性微球“金标准”的方法在动物实验中验证了其心肌血流动力学模型^[24]。一项小型单中心研究结果也证明了 ^{18}F -Flurpiridaz 绝对定量人体 MBF 的可行性^[25]。

2.2 心肌血流动力学模型及其影响因素

^{18}F -Flurpiridaz 的心肌血流动力学特性相对复杂,最初由 Nekolla 等^[6]提出了三房室心肌血流动力学模型来定量 MBF,该模型与微球测量的绝对血流定量一致性最好。随后, Packard 等^[25]提出了一种更为简单的使用 ^{18}F -Flurpiridaz 定量 MBF 的方法,即利用 ^{18}F -Flurpiridaz 的高首过摄取率及注射后第 1 个 90 s 内的摄取动力学特性(在这一较短时间内, ^{18}F -Flurpiridaz 被认为是在没有明显清除的情况下被心肌摄取的),该方法避免了对其他房室的模型化和大部分建模的复杂性,且仍能提供合理准确的参数估计值。其绝

对定量 MBF 的准确性可能会受到以下 2 个因素的影响。(1)在静息扫描后(约 0.5 个 ^{18}F 的半衰期)的负荷扫描过程中存在残余放射性,负荷血流值的定量准确性取决于静息残余放射性的校正,一些既往的人体和动物研究中使用了最简单的建模方法,即在显像剂到达左心室之前估计早期动态帧中的残余放射性,并从时间-放射性曲线中直接减去这一估计值^[6,25]。虽然该方法简单,但这种残差校正可能会受到早期动态帧中患者运动和较差的计数密度的影响,故应使用更精确的建模方法^[24]。(2)使用基于图像的全动脉输入函数,该函数假定血浆和红细胞之间的显像剂可达到快速平衡,而血液结合和显像剂的新陈代谢可忽略不计。然而, Guehl 等^[24]在动物实验中进行了全动脉输入函数的血液结合校正,也有研究者讨论了显像剂代谢物校正的潜在必要性^[6,25]。如果不进行校正,那么这 2 个过程中的任何 1 个都可能导致对全血输入函数的高估,从而导致 MBF 被低估。Nekolla 等^[6]发现,不进行显像剂代谢物校正(特别是在缺血区)会低估 MBF,而 Guehl 等^[24]在进行血液结合校正后未观察到任何 MBF 定量结果的偏差。虽然以上因素的影响在人体研究中尚未被完全阐明,但 Moody 等^[17]的研究结果似乎表明它们对血流变化的影响相对较小。

2.3 MBF 和 MFR 与冠状动脉狭窄程度的关系

Moody 等^[17]使用 ^{18}F -Flurpiridaz 定量了接受有创性冠状动脉造影的患者的血流和血流储备,发现负荷血流和每支血管的血流储备均与冠状动脉狭窄的程度呈负相关,这与既往文献^[26-28]中其他 MPI 显像剂的负荷血流和血流储备的加权平均值基本一致。在 Bourque 等^[23]的对 ^{18}F -Flurpiridaz III 期-1 临床试验的回顾性研究中,将 ^{18}F -Flurpiridaz PET 绝对定量的 MBF 与既往文献^[26-28]中报道的 3 种 MPI 显像剂($^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 、 $^{13}\text{N-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和 ^{82}Rb)定量的 MBF 的加权平均值进行比较,发现仅有危险因素的患者和 CAD 患者的 MBF 平均一致性总体上非常好;尽管 CAD 患者经 ^{18}F -Flurpiridaz 定量的 MFR 平均值略高于其他显像剂,但这可能是由于平均静息 MBF 略低导致的; ^{18}F -Flurpiridaz 定量的 sMBF 与冠状动脉狭窄的程度呈负相关,且女性的 sMBF 明显高于男性,但两者间 MFR 的差异无统计学意义,这与前述的 3 种 MPI 显像剂一致;4 种显像剂的平均 sMBF 等于常用的正常 sMBF 下限时,冠状动脉的狭窄程度是相似的(70%~80%),随着 CAD 患者疾病的进展, ^{18}F -Flurpiridaz 定量的 sMBF 呈进行性显著下降,而 MFR 的变化比较平缓,其对疾病程度的依赖性较小;随着冠状动脉狭窄程度的增加,sMBF 也呈进行性下降,MFR 对狭窄程度的依赖性也较小。

2.4 与其他 MPI 显像剂的比较

在 ^{18}F -Flurpiridaz 与其他 MPI 显像剂的比较中,值得关注的是血流量的变异性和血流异常临界值 2 个重要问题。

对于给定的显像剂, sMBF 是广泛分散分布的 [特别是非梗阻性冠状动脉狭窄(狭窄程度<50%)的患者], 这种变异是由 PET 所测量的组织对充血反应的生理差异导致的, 其可能受到患者年龄、性别、血管对药物扩张反应的变化、不同程度的亚临床动脉粥样硬化和 CMVD 的影响。显像剂之间的血流量变异源于其特性差异, 自由扩散的¹⁵O-H₂O 的首过摄取率与血流量无关, 而滞留性显像剂的摄取率通常随着血流量的增加呈非线性下降^[29]。尽管目前常用的显像剂的心肌血流动力学特性已经过严格控制的动物研究被放射性微球或¹⁵O-H₂O 验证, 但大多数滞留性显像剂的心肌血流动力学模型需要经验摄取校正, 这可能导致其应用于临床患者时发生特异的血流量变异^[30]。这种绝对血流量差异在充血的高血流情况下最为明显, 而在静息或低血流情况下并不明显。1.5 ml·min⁻¹·g⁻¹ 的 sMBF 临界值被推荐为“绝对异常”血流的下限值, 但这并不代表其是所有 MPI 显像剂通用的阻塞性 CAD 的最佳临界值^[31]。虽然该临界值可表示相似的平均冠状动脉狭窄程度(70%~80%), 但前文所述的 4 种常用显像剂的 MBF 加权平均值在此附近波动较大^[26-28]。最佳的血流异常 sMBF 临界值通常会因显像剂的特征、药代动力学建模方法、对冠状动脉狭窄临界值的选择和对阻塞性 CAD 的定义(是否包括血流储备分数的功能评估)的不同而异^[31]。如一些研究者提出, ¹⁵O-H₂O 的血流异常 sMBF 临界值为 1.86^[26]、2.30^[26] 和 2.50 ml·min⁻¹·g⁻¹^[16]。一项对多中心¹⁸F-Flurpiridaz III 期-1 临床试验的回顾性分析结果表明, 使用¹⁸F-Flurpiridaz 整体和区域性地绝对定量 MBF 和 MFR 对梗阻性 CAD 具有很高的诊断价值, 其采用的 sMBF 和 MFR 异常临界值分别为 1.54、2.33 ml·min⁻¹·g⁻¹^[23]。

3 小结与展望

¹⁸F-Flurpiridaz 是一种新型的 PET MPI 显像剂, 其能够准确地绝对定量 MBF。PET 动态显像定量 MBF 和 MFR 具有 CAD 诊断和预后评估的增益价值。鉴于¹⁸F-Flurpiridaz 优良的物理性质和定量显像性能, 其有望在不久的将来成为 PET 绝对定量 MBF 的常规正电子 MPI 显像剂, 并极大地促进 PET 绝对定量 MBF 显像的临床应用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 汪娇负责综述的撰写; 李剑明负责综述的指导与修订

参 考 文 献

- [1] Liga R, Neglia D. Emerging F-18-labelled PET myocardial perfusion tracers[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(10): 116. DOI: 10.1007/s11886-020-01368-0.
 - [2] Takafuji M, Kitagawa K, Ishida M, et al. Clinical validation of the accuracy of absolute myocardial blood flow quantification with dual-source CT using ¹⁵O-water PET[J/OL]. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2021, 3(5): e210060[2021-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8581586>. DOI: 10.1148/ryct.2021210060.
 - [3] Maaniitty T, Stenström I, Saraste A, et al. Extensive and balanced reduction of myocardial blood flow in patients with suspected obstructive coronary artery disease: ¹⁵O-water PET study[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 338: 1–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.06.012.
 - [4] Maddahi J, Packard RRS. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions[J]. *Semin Nucl Med*, 2014, 44(5): 333–343. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2014.06.011.
 - [5] Werner RA, Chen XY, Rowe SP, et al. Moving into the next era of PET myocardial perfusion imaging: introduction of novel ¹⁸F-labeled tracers[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(3): 569–577. DOI: 10.1007/s10554-018-1469-z.
 - [6] Nekolla SG, Reder S, Saraste A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer ¹⁸F-BMS-747158-02: comparison to ¹³N-ammonia and validation with microspheres in a pig model[J]. *Circulation*, 2009, 119(17): 2333–2342. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797761.
 - [7] Wang J, Mpharm SL, Liu TW, et al. Preliminary and comparative experiment study between ¹⁸F-Flurpiridaz and ¹³N-NH₃-H₂O myocardial perfusion imaging with PET/CT in miniature pigs[J]. *Mol Imaging*, 2020, 19: 1536012120947506. DOI: 10.1177/1536012120947506.
 - [8] Maddahi J, Czernin J, Lazewatsky J, et al. Phase I, first-in-human study of BMS747158, a novel ¹⁸F-labeled tracer for myocardial perfusion PET: dosimetry, biodistribution, safety, and imaging characteristics after a single injection at rest[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(9): 1490–1498. DOI: 10.2967/jnumed.111.092528.
 - [9] Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 469–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.022.
 - [10] Maddahi J, Lazewatsky J, Udelson JE, et al. Phase-III clinical trial of fluorine-18 flurpiridaz positron emission tomography for evaluation of coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(4): 391–401. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.063.
 - [11] Feher A, Sinusas AJ. Quantitative assessment of coronary microvascular function: dynamic single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): e006427. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006427.
 - [12] 李剑明, 杨敏福, 何作祥. 放射性核素心肌血流量定量显像在冠状动脉微血管功能障碍中的应用价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12): 1073–1077. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200426-00349.
- Li JM, Yang MF, He ZX. Application value of radionuclide myocardial blood flow quantitative imaging in evaluating

- coronary microvascular dysfunction[J]. *Chin J Cardiol*, 2020, 48(12): 1073–1077. DOI: [10.3760/cma.j.cn112148-20200426-00349](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200426-00349).
- [13] 彭琨, 陈卫强, 李剑明. 冠状动脉血流储备分数、心肌血流储备和微循环阻力指数在冠心病患者中的临床应用价值[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(5): 462–467. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.014).
- Peng K, Chen WQ, Li JM. Clinical application values of coronary flow reserve, myocardial flow reserve and index of microcirculatory resistance for patients with coronary artery diseases[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(5): 462–467. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.014).
- [14] Shiraishi S, Tsuda N, Sakamoto F, et al. Clinical usefulness of quantification of myocardial blood flow and flow reserve using CZT-SPECT for detecting coronary artery disease in patients with normal stress perfusion imaging[J]. *J Cardiol*, 2020, 75(4): 1–10. DOI: [10.1016/j.jjcc.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.09.006).
- [15] Klein R, Beanlands RSB, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: technical aspects[J]. *J Nucl Cardiol*, 2010, 17(4): 555–570. DOI: [10.1007/s12350-010-9256-9](https://doi.org/10.1007/s12350-010-9256-9).
- [16] Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization[J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 19–27. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939).
- [17] Moody JB, Poitras-Rivière A, Hagio T, et al. Added value of myocardial blood flow using ^{18}F -flurpiridaz PET to diagnose coronary artery disease: the flurpiridaz 301 trial[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(5): 2313–2329. DOI: [10.1007/s12350-020-02034-2](https://doi.org/10.1007/s12350-020-02034-2).
- [18] Neglia D, Sampietro T, Vecoli C, et al. Abnormal glucose and lipid control in non-ischemic left ventricular dysfunction[J]. *J Nucl Cardiol*, 2012, 19(6): 1182–1189. DOI: [10.1007/s12350-012-9609-7](https://doi.org/10.1007/s12350-012-9609-7).
- [19] Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(7): 740–748. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.01.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.065).
- [20] Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve[J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2215–2224. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427).
- [21] Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, et al. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(6): 623–640. DOI: [10.1016/j.jcmg.2010.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.04.007).
- [22] 彭琨, 陈卫强, 王永德, 等. ^{13}N - NH_3 - H_2O PET/CT 显像血流储备测定对冠状动脉微血管疾病的诊断价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(12): 708–713. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.002).
- Peng K, Chen WQ, Wang YD, et al. Diagnostic value of blood flow reserve measurement with ^{13}N - NH_3 - H_2O PET/CT imaging in patients with coronary microvascular disease[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(12): 708–713. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.002).
- [23] Bourque JM, Hanson CA, Agostini D, et al. Assessing myocardial perfusion in suspected coronary artery disease: rationale and design of the second phase 3, open-label multi-center study of flurpiridaz (F-18) injection for positron emission tomography (PET) imaging[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(3): 1105–1116. DOI: [10.1007/s12350-021-02527-8](https://doi.org/10.1007/s12350-021-02527-8).
- [24] Guehl NJ, Normandin MD, Wooten DW, et al. Single-scan rest/stress imaging: validation in a porcine model with ^{18}F -flurpiridaz[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1538–1546. DOI: [10.1007/s00259-017-3684-6](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3684-6).
- [25] Packard RRS, Huang SC, Dahlbom M, et al. Absolute quantitation of myocardial blood flow in human subjects with or without myocardial ischemia using dynamic flurpiridaz F 18 PET[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9): 1438–1444. DOI: [10.2967/jnumed.114.141093](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.141093).
- [26] Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE, et al. Coronary risk factors and myocardial blood flow in patients evaluated for coronary artery disease: a quantitative ^{15}O - H_2O PET/CT study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(1): 102–112. DOI: [10.1007/s00259-011-1956-0](https://doi.org/10.1007/s00259-011-1956-0).
- [27] Duvernoy CS, Meyer C, Seifert-Klauss V, et al. Gender differences in myocardial blood flow dynamics: lipid profile and hemodynamic effects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(2): 463–470. DOI: [10.1016/s0735-1097\(98\)00575-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00575-0).
- [28] Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(6): 566–577. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266).
- [29] Schelbert HR. Positron emission tomography of the heart: methodology, findings in the normal and the diseased heart, and clinical applications[M]//Phelps ME. PET: molecular imaging and its biological applications. New York: Springer, 2004: 389–508. DOI: [10.1007/978-0-387-22529-6_6](https://doi.org/10.1007/978-0-387-22529-6_6).
- [30] Knaapen P. Quantitative myocardial blood flow imaging: not all flow is equal[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(1): 116–118. DOI: [10.1007/s00259-013-2585-6](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2585-6).
- [31] Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, et al. Clinical quantification of myocardial blood flow using PET: joint position paper of the SNMMI cardiovascular council and the ASNC[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(2): 273–293. DOI: [10.2967/jnumed.117.201368](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.201368).