

## ·核医学技术和方法·

## 门控心肌灌注显像时相分析在心脏再同步化治疗中的应用

邓惠兴 马爱群

**【摘要】** 门控心肌灌注显像(GMPI)的时相分析技术评价左室机械不同步性前景看好,该方法的优点在于自动控制处理、重复性良好,并能得到灌注和预后信息。该文综述时相分析技术及其GMPI在心脏再同步化治疗中的应用价值。

**【关键词】** 门控心肌灌注显像;心脏再同步化治疗;左室同步障碍

**The application of phase analysis of gated myocardial perfusion imaging in cardiac resynchronization therapy**DENG Hui-xing<sup>1</sup>, MA Ai-qun<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Cardiology, The first Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

**【Abstract】** Phase analysis of gated myocardial perfusion imaging (GMPI) can be used to assess left ventricular mechanical dyssynchrony. Potential benefits include its automation, reproducibility, and can receive information of perfusion and prognosis. This paper is to make a view of this method in clinical application of cardiac resynchronization therapy.

**【Key words】** Gated myocardial perfusion imaging; Cardiac resynchronization therapy; Left ventricular dyssynchrony

一般认为,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) <35%、体表心电图心室去极化电位变化QRS波群时相 $\geq 120\text{ms}$ 的终末期心力衰竭患者可从心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)中获益,但在目前的CRT研究中,使用该标准入选的患者中有20%~40%并未从CRT中获益<sup>[1]</sup>。目前认为,通过QRS间期决定的电活动不同步可能并不代表机械不同步,也不是预测对CRT反应的最好指标,而左室机械不同步可能成为预测CRT反应的新的指标<sup>[2]</sup>。所以,很有必要在术前评价患者的心脏机械不同步,从而更准确地选择出那些可能会对CRT受益的患者。门控心肌灌注显像(gated myocardial perfusion imaging, GMPI)是冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)诊治中应用最为广泛的核医学影像技术,不但可评价心肌缺血严重程度,其时相分析更用来评价心力衰竭患者心脏的机械同步障碍。

本文对GMPI时相分析方法进行综述,并与其他影像技术进行比较,讨论该技术在CRT中的价值。

## 1 GMPI时相分析技术

GMPI产生一系列在心动周期中随时间变化的三维左室影像,这些影像随着R波的触发开始运动,每一个心肌节段的定位和运动幅度发生周期性的变化,每一个心肌节段定位的变化可以进行局部室壁节段运动分析;影像中的每一像素可生成一条时间-放射性曲线,对曲线进行傅里叶转换,可以重建心室时相图及时相直方图。一般来说,左室收缩协调一致,绝大多数心肌具有相同的时相,所以正常的时相图是高度均匀分布的,而时相直方图是窄而高的峰。所以,峰时相、时相标准差和直方图基底的宽度、偏度、峰度可被用来作为左室同步性进行定量分析的参数。

## 2 GMPI时相分析的优点

### 2.1 程序自动控制

GMPI平面投照数据首先进行滤波反投影方法

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.05.012

作者单位: 1.710061, 西安交通大学第一附属医院核医学科(邓惠兴), 2.心内科(马爱群)

通信作者: 邓惠兴(E-mail: denghuixing@126.com)

重建,再定向得到门控的短轴影像;接下来进行门控短轴影像的图像鉴定并三维寻找局部最大计数,由于局部最大计数的改变与局部室壁的增厚呈正比,从所有短轴断层图像得到的三维影像就代表了整个左室的局部室壁厚度。对每一个门控断层片段重复这个过程,就可以得到整个心动周期中局部室壁厚度的变化。分散的室壁厚度的点可通过第1谐振功能分析来进行时相分析。所有过程均是全自动的,无需额外的程序或软件。

## 2.2 重复性好

Trimble等<sup>[3]</sup>对10例左室不同步的患者(LVEF $\leq$ 35%)和10名正常志愿者的时相分析进行受检者自身及受检者间的重复性研究:对于时相标准差及直方图基底部宽度,受检者自身的相关系数均为1.0,对于同一个观察者,不同环境下2次读片的平均绝对误差两者分别为0.8°和1.4°;受检者间的相关系数均为0.99,对于两个不同的受检者来说,不同环境下2次读片的平均绝对误差分别为2.0°和5.4°。相对于组织多普勒成像(tissue doppler imaging, TDI)而言,GMPI时相分析的良好可重复性是其最大的优势,可以更准确地预测对CRT的反应。

## 2.3 同时得到灌注及预后信息

CAD在心力衰竭发病中的重要性受到了广泛关注,文献报道,心力衰竭患者中由CAD所致者约占70%<sup>[4]</sup>。有CAD的心力衰竭患者的预后往往比没有CAD的患者更差,并且与CAD患者的造影严重程度相关<sup>[4]</sup>。GMPI从三维灌注影像还可获得额外的血流灌注和预后信息,从同一张灌注图像上确定瘢痕组织是否存在及其位置、范围和程度,这些信息都会影响到起搏电极安置部位的定位,并帮助预测CRT的反应。

## 3 GMPI时相分析在CRT中的临床价值

### 3.1 评价左室不同步性

Trimble等<sup>[5]</sup>回顾性分析了通过时相分析技术所测量的左室不同步性,研究组包括:左室功能障碍组(LVEF $<$ 40%, $n=120$ )、左束支传导阻滞组( $n=33$ ,QRS $>$ 120ms)、右束支传导阻滞组( $n=19$ ,QRS $>$ 120ms)、右室起搏心律组( $n=23$ )、正常对照组(LVEF $\geq$ 50%,无心脏病史,静息/负荷MPI的CAD概率小于5%, $n=157$ )。每组患者均进行GMPI,每个心动周期采集8帧,定量分析得到各

组时相标准差分别为47.8°、28.7°、28.1°、30.8°、15.7°,对各病变组与对照组间进行wilcoxon秩和检验,结果均存在显著的统计学差异,证实了通过时相分析技术测量左室不同步性,能用来鉴别左室不同步性或(和)传导分布的患者,并能用来对CRT患者进行评估。

### 3.2 预测CRT反应

Henneman等<sup>[6]</sup>通过时相分析左室不同步性的定量测量,对其能否预测患者对CRT的反应进行了研究分析:42例接受CRT的重度心力衰竭患者(纽约心脏协会分级为Ⅲ或Ⅳ级,LVEF $<$ 35%,QRS $>$ 120ms),其中30例从CRT中获益,6个月后复查心功能分级提高至少1级以上,另外12例无效,有效组和无效组在治疗前两组的临床特征无显著差异,而有效组的时相标准差和直方图基底部宽度明显高于无效组;通过受试者特征曲线分析的方法来确定预测CRT反应的时相标准差和直方图基底部宽度的最佳截止值,当灵敏度和特异度均为70%时,直方图基底部宽度的最佳截止值为135°,而时相标准差的截止值为43°,受试者特征曲线下面积分别为0.78和0.81,提示这两个指标的良好预测价值。该研究证实了对CRT的反应和用GMPI时相分析所得的左室不同步性有关,左室不同步性的定量分析(时相标准差和直方图基底部宽度)能用来预测CRT的反应。

## 4 GMPI时相分析与其他影像技术比较

### 4.1 GMPI与二维TDI

目前,二维TDI是临床评价心力衰竭、选择CRT适应证所广泛使用的方法。二维TDI可对心肌节段运动的速率进行评价,通过对不同心肌节段速率计时的比较来评价左室的同步性。

Yu等<sup>[7]</sup>对75例经临床评价适合进行CRT的心力衰竭患者(纽约心脏协会分级为Ⅲ或Ⅳ级,LVEF $<$ 35%,QRS $>$ 120ms)同时进行时相分析和二维TDI研究,评价左室不同步的程度:在并不知晓GMPI数据的情况下,由2位有经验的心内科医生共同得到一致认可的TDI数据,从前、下、间、侧壁基底部得到高峰收缩速率以及到达高峰收缩速率的时间,采用最早与最晚激动的室壁阶段高峰速率的差来评价左室的不同步性;通过GMPI所获得的时相标准差和直方图基底的宽度、偏度、峰度等

数据,与TDI数据进行比较。相关分析显示,两者间有良好的相关性,时相标准差与TDI间: $r=0.80, P<0.01$ ;直方图基底部宽度与TDI间: $r=0.89, P<0.01$ ,表明GMPI时相分析得到的与二维TDI得到的左室同步性分析之间有很好的可比性。这也进一步证明,GMPI是评价左室同步性的可靠方法。

#### 4.2 GMPI与三维TDI

三维TDI方法目前已成功应用于临床,它可以在同一个心动周期中同时采集到所有左室节段,而且较二维TDI数据更为精确。三维TDI目前采用12节段模式来评价左室同步性,将12节段收缩期血流速度峰值时间的标准差(the standard deviation of time-to-peak systolic velocity, Ts-SD)作为评价左室同步性的指标。Yu等<sup>[7]</sup>对56例接受CRT的心力衰竭患者采用Ts-SD作为评价收缩不同步性及预测对CRT反应的指标,发现当Ts-SD截止值为34.4 ms时,可以预测CRT后的可逆性左室重塑,灵敏度和特异度分别为87%和81%。

Marsan等<sup>[8]</sup>对40例心力衰竭患者同时进行的三维TDI和GMPI时相分析进行对比研究,用来筛选可能的CRT入选患者:应用传统的CRT入选标准,中、重度药物治疗无效的心力衰竭患者(纽约心脏协会分级为Ⅲ或Ⅳ级),LVEF<35%,QRS>120 ms,所有数据进行双盲处理来评价左室的不同步性,结果,时相标准差和Ts-SD、直方图基底宽度和Ts-SD间相关性良好( $r$ 分别为0.74和0.77,  $P$ 值均<0.01);根据Ts-SD数值将40例患者分为两组:Ts-SD $\geq 33$  ms组和<33 ms组,两组间时相标准差( $55.3^\circ\pm 13.6^\circ$  vs  $25.1^\circ\pm 7.6^\circ$ )和直方图基底宽度( $186^\circ\pm 52^\circ$  vs  $74^\circ\pm 24^\circ$ )均有统计学显著性差异( $P<0.01$ )。该研究证实了GMPI时相分析评价左室不同步性的可行性及临床适用性。

#### 4.3 GMPI时相分析与门控心血池断层显像

门控心血池断层显像主要通过类似于GMPI的时相分析来诊断室内或室间的机械不同步性,该方法通过计算左右心室间的时相标准差以及时相延迟作为室内及室间机械不同步性的定量指数。Nichols等<sup>[9]</sup>对20例充血性心力衰竭患者同时进行门控心血池断层显像以及GMPI,通过修正后的血池SPECT算法对门控心血池断层显像数据进行分析,对于GMPI和门控心血池断层显像,同时计算17

节段模型的每一个节段的直方图基底部宽度和 $z$ 评分(基于时相标准差计算的一种测量不同步性的参数),结果:两种检查方法各参数间的相关性良好( $r$ 分别为0.75和0.78,  $P$ 值均<0.01)。这说明两种方法在预测左室机械不同步性上具有良好的一致性,可单独用来评价局部室壁的功能异常。

GMPI时相分析能为左室不同步患者提供一站式的影像服务,能探测左室功能、评价是否存在梗死性CAD、探测有活力心肌的范围、评价左室收缩的不同步性;通过相同的心肌灌注图像还能评价心肌瘢痕组织的定位、范围及严重性。结果证实,该方法对于心力衰竭患者,在综合评价心肌缺血或梗死、心肌存活、左室不同步性上是可获益的,预测CRT反应是可行的。GMPI时间分析在心脏再同步化治疗中的临床应用价值正在进一步研究中。

#### 参 考 文 献

- [1] Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*, 2003, 108(21): 2596-2603.
- [2] Chen J, Henneman MM, Trimble MA, et al. Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*, 2008, 15(1): 127-136.
- [3] Trimble MA, Velazquez EJ, Adams GL, et al. Repeatability and reproducibility of phase analysis of gated SPECT myocardial perfusion imaging used to quantify cardiac dyssynchrony. *Nucl Med Commun*, 2008, 29(4): 374-381.
- [4] Gheorghiadu M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*, 1998, 97(3): 282-289.
- [5] Trimble MA, Borges-Neto S, Smallheiser S, et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(3): 298-307.
- [6] Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT?. *J Nucl Med*, 2007, 48(7): 1104-1111.
- [7] Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5): 677-684.
- [8] Marsan NA, Henneman MM, Chen J, et al. Left ventricular dyssynchrony assessed by two three-dimensional imaging modalities: phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT and tri-plane tissue Doppler imaging. *Eur J Nucl Med Mol*

Imaging, 2008, 35(1): 166-173.

of LV dyssynchrony. J Nucl Cardiol, 2007, 14(4): S102-S103.

[9] Nichols KJ, Van Tosh A, Siddiqi S, et al. Comparison between myocardial perfusion and blood pool gated SPECT measurements

(收稿日期: 2009-06-09)

## $^{99m}\text{Tc}$ 标记双膦酸盐骨显像剂的研究进展

刘健 张现忠 张仕坚 王学斌

**【摘要】** 双膦酸盐是一类具有很强亲骨性的药物,  $^{99m}\text{Tc}$  标记的双膦酸盐如  $^{99m}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐 ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) 等被广泛应用于骨显像。近些年来, 为了克服  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 的缺点, 许多新型的双膦酸配体被设计与合成, 以期获得性能更加优异的骨显像剂。该文对近 10 年来发展的  $^{99m}\text{Tc}$  标记双膦酸盐类骨显像剂的结构与性能进行了综述。

**【关键词】** 二膦酸盐类; 锝; 同位素标记; 骨显像剂

### The new advanced of $^{99m}\text{Tc}$ -labeled bisphosphonates as bone scintigraphy agent

LIU Jian, ZHANG Xian-zhong, ZHANG Shi-jian, WANG Xue-bin

(Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**【Abstract】** Bisphosphonates have a strong affinity for bone tissue and hydroxyapatite. Some of them have been labelled with  $^{99m}\text{Tc}$  for bone scintigraphy agent. This article is intended to summarize research and development in some new  $^{99m}\text{Tc}$  labeled bisphosphonates as bone scintigraphy agent in recent years.

**【Key words】** Disphosphonates; Technetium; Isotope labeling; Bone scintigraphy agent

骨显像是评价骨质代谢活性的常用方法, 其对骨转移诊断方面有着独特的优势, 能对病变进行更为早期的确诊。理想的骨显像剂应具有以下的特点: ①对骨组织中的羟基磷灰石吸附能力强; ②特异性强, 骨损坏部位浓聚高, 而在正常骨、其他组织中的浓聚低; ③骨显像剂的配体合成与标记过程简单, 骨显像剂稳定性好。

$^{99m}\text{Tc}$  的  $\gamma$  射线能量 (140 keV) 适中, 半衰期不长, 是很适合于骨显像的放射性核素。自 1971 年 Subramanian 等<sup>[1]</sup> 合成第一个骨显像剂  $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐以来, 众多  $^{99m}\text{Tc}$  标记的配体被设计和合成, 骨显像剂的研究得到了长足的发展。骨显像剂主要以  $\text{SnCl}_2$  为还原剂, 用  $^{99m}\text{Tc}$  标记磷酸盐类和膦酸盐类两大类, 根据配体所含的膦酸基的数目, 膦酸盐类又分为单膦酸盐类、双膦酸盐类和多膦酸盐类三

类。磷酸盐类 (如  $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐) 以 P-O-P 为骨架, 在体内易被酶水解; 双膦酸盐类以 P-C-P 为基本骨架, 具有体内稳定、亲骨性好、血清除快等优点。近年来, 含有 P-O-P 键的磷酸盐已被含有 P-C-P 键的双膦酸盐逐渐取代。目前, 临床上使用的双膦酸盐类骨显像剂主要有亚甲基二膦酸盐 (methylene diphosphonate, MDP)、羟基亚乙基双膦酸盐 (hydroxy-ethylene diphosphonate, HEDP) 和羟基亚甲基双膦酸盐 (hydroxy-methylene diphosphonate, HMDP) 等。

为提高双膦酸盐的亲骨性和体内稳定性、降低非靶组织吸收、加速血液清除速度, 人们进行了大量的研究以寻找新型双膦酸盐骨显像剂, 本文尝试对近年来研究的  $^{99m}\text{Tc}$  标记的双膦酸盐类骨显像剂进行总结。

### 1 普通双膦酸盐

为克服 MDP 的缺点, 吕恭序等<sup>[2]</sup> 合成了二羟基二膦胶乙烷、二羟基二膦酸丁烷及二羟基二膦酸