

·综述·

PET 心肌灌注显像及其定量分析的研究进展

孙茉茉 李剑明

300457, 天津医科大学心血管病临床学院, 泰达国际心血管病医院核医学科

通信作者: 李剑明, Email: ichlijm@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.008

【摘要】 近些年, 随着 PET/CT 设备及心脏正电子示踪剂的快速发展, PET 心肌血流灌注显像(PET-MPI)在临床上的作用逐渐加强。心肌血流灌注定量分析提供了心肌血流的客观评价标准, 可以客观、准确地发现早期灌注异常, 准确地对冠心病进行危险分层、预后评价和客观判断治疗效果, 为冠心病临床诊治、心脏的生理和病理生理学领域的活体无创性研究提供重要信息。笔者就 PET-MPI 及其定量分析的研究进展进行综述。

【关键词】 冠状动脉疾病; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 心肌血流灌注显像; 心肌血流量

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会科技基金重点攻关项目(16KG145);天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目(2015BWKL002)

The research progress of myocardial perfusion and its quantitative analysis with PET Sun Momo, Li Jianming

Clinical Cardiovascular College, Tianjin Medical University, Department of Nuclear Medicine, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China

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

【Abstract】 With the improvement of positron emission computed tomography (PET/CT) devices and the availability of cardiac positron tracers, the clinical interest in myocardial perfusion PET(PET-MPI) has increased over the years. PET-MPI enables noninvasive and accurate quantification of myocardial blood flow(MBF) and myocardial flow reserve(MFR), making it possible to enhance detection of early stages of vascular dysfunction, improve risk stratification of coronary heart disease, guide clinical management, evaluate efficacy and prognosis. The aim of this narrative review was to summarize the progress of cardiac PET for myocardial perfusion and its quantitative analysis.

【Key words】 Coronary disease; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Myocardial perfusion imaging; Myocardial blood flow

Fund programs: Key Project of Tianjin Municipal Health and Family Planning Commission Science and Technology Fund(16KG145); Key Project of Tianjin Binhai New Area Health and Family Planning Commission Science and Technology Fund(2015BWKL002)

近些年, 随着 PET/CT 设备及心脏正电子示踪剂获得了不断地提升和改善, PET 心肌血流灌注显像(PET-myocardial perfusion imaging, PET-MPI)在临床上的作用逐渐加强。心肌血流灌注量是指单位时间内通过单位质量心肌的血流容积, 可用局部心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)表示。心肌血流灌注为心肌组织提供氧和营养物质, 是维持

心肌存活和功能的必要条件, 当冠状动脉狭窄或者心肌微血管床受损时, 单位时间内通过局部心肌的绝对血流量也相应减少。PET-MPI 的定量分析为心肌血流提供了参数评价标准, 弥补了目测评价会出现因人而异结果的不足和冠脉左主干或三支均衡病变可能被漏诊的情况, PET-MPI 可以无创、客观地发现早期灌注减低和储备功能受损, 准确地对冠心病

进行危险分层、预后评价和客观判断治疗效果等,为冠心病患者科学地制定个体化诊治方案、心脏的生理和病理生理学领域的活体无创性研究等提供重要信息,显示了PET-MPI在该领域的独特优势。

1 PET-MPI 显像剂及其特点

目前常用的显像剂包括 $^{13}\text{N-NH}_3$ (^{13}N -氨水)、 ^{82}Rb (^{82}Rb 铷)和 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ (^{15}O -水),以及新近发展起来的 ^{18}F (^{18}F 氟)标记显像剂。

1.1 $^{13}\text{N-NH}_3$

$^{13}\text{N-NH}_3$ 是最早用于PET-MPI的示踪剂,由医用回旋加速器制备,其物理半衰期约为9.8 min。 $^{13}\text{N-NH}_3$ 在溶液中以 $^{13}\text{NH}_4^+$ 形式存在,静脉注射人体后快速经毛细血管和细胞膜,以被动扩散方式进入心肌细胞内,其首次通过心肌摄取率约82%,然后和氨基酸结合成为谷氨酰胺,并通过谷胺酸-谷氨酰胺途径代谢而滞留在心肌细胞内。 $^{13}\text{N-NH}_3$ 诊断冠心病的灵敏度为83%~98%、特异度为95%~100%,准确率为91%^[1]。但受半衰期较短的限制, $^{13}\text{N-NH}_3$ 需要自有设备回旋加速器随时制备、快速使用,较难行运动负荷门控显像。此外,它的代谢性滞留机制使其在心肌高血流量状态时测定的MBF被低估。 $^{13}\text{N-NH}_3$ 在心肌内放射性分布欠均匀,肝本底有时会较高,会干扰对左室下壁放射性分布的判断^[2]。

1.2 ^{82}Rb

^{82}Rb 半衰期为76 s,通过 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器制备,每隔10 min淋洗,母体 ^{82}Sr 半衰期为25~50 d,每个发生器可使用4~5周,获得比较方便。因 ^{82}Rb 半衰期极短,在注射显像剂后90~120 s须启动采集,持续5~7 min。作为 K^+ 的类似物, ^{82}Rb 被心肌细胞快速摄取并滞留在心肌细胞内,该显像剂诊断冠心病的灵敏度为83%~100%,特异度为78%~100%^[3-4]。心肌对 ^{82}Rb 的摄取与MBF之间呈非线性关系,首次通过心肌摄取率相对低,约65%~70%。Anagnostopoulos等^[5]应用 ^{82}Rb 定量分析冠脉狭窄程度和冠心病MBF之间的关系,结论与之前应用 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET和 $^{13}\text{NH}_3$ PET报道^[6-7]一致,提示 ^{82}Rb PET可用于局部MBF的定量分析。随着血流量增加,心肌摄取该显像剂的量与血流量间非线性关系更为明显,在低水平即到达平台期。因此,其图像分辨率较 $^{13}\text{N-NH}_3$ 低,并且 ^{82}Rb 衰变产生的正电子

最大动能明显高于 ^{18}F 或 ^{13}N ,使得湮灭点与它在组织中真正位置的距离加大,对图像质量有一定影响。此外, ^{82}Rb PET显像所需的剂量也较大,患者辐射剂量相对增大。

1.3 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$

$^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 由回旋加速器生产,其半衰期很短,为123 s,可在短时间内重复测定MBF。 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 是代谢惰性物质,注射入血后通过毛细血管和细胞膜双向自由扩散,很快在血管内外达到平衡状态,利用它在心肌组织中的清除速率可以测量MBF。心肌对 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 的首次通过摄取率接近100%, $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 的心肌摄取量与MBF呈线性相关,且不受血流速度的影响,是理想的灌注显像剂。因此, $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET被认为是无创性测定MBF的“金标准”。但由于其生物半衰期极短、双向自由进出细胞,滞留时间短,造成直接显像难于实施。Lubberink等^[8]对直接用 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 显像的方法进行了探索,研究结果表明具备可行性,这给 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 显像带来了新的发展前景。

1.4 ^{18}F 标记显像剂

基于上述 ^{13}N 、 ^{15}O 和 ^{82}Rb 类显像剂的缺点和不足,急需寻求一种高灵敏度、低成本、便于配送和使用的新示踪剂, ^{18}F 标记心肌灌注显像剂逐渐成为研究的焦点。 ^{18}F 的半衰期约为110 min,时间足以支持将 ^{18}F 标记示踪剂配送至PET中心进行灌注成像,并有足够的时间行运动负荷显像。 ^{18}F 发射的正电子能量相对较低,湮灭之前在组织中行进的距离也较 ^{13}N 和 ^{82}Rb 短,有助于提升显像质量。 ^{18}F 具有良好的核物理和化学性质,是开发新型心肌灌注显像剂的首选核素^[9]。Berman等^[10]研究结果表明, ^{18}F 标记示踪剂可以提供比目前示踪剂更好的靶-本比,提供更高质量图像。从摄取机制上,此类显像剂大致分为亲脂性阳离子和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-泛醌氧化还原酶抑制剂衍生物两类。彭程等^[11]研制合成的新型 ^{18}F 标记的磷正阳离子显像剂—— ^{18}F -2[3-氟- ^{18}F -甲基苄基-三-(2,6-二甲氧基苄基)磷盐]是一种亲脂性显像剂,能够在线粒体内富集,且不同于目前其他报道的亲脂性磷正阳离子化合物,该研究制备的 ^{18}F -2可被心肌细胞较好地摄取并滞留,且在非靶器官内清除较快,从而得到清晰的心肌灌注影像。近期,由王道宇等^[12]研究合成的新型 ^{18}F 标记心肌灌注显像剂—— ^{18}F -FPTP2(4-氯-

2-叔丁基-5-[[6-[[4-(2-氟- ^{18}F -乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基]-2-吡啶基]甲氧基]-3(2H)-咪唑酮),以心肌细胞线粒体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-泛醌氧化还原酶作为结合位点,能够有效地标记心肌细胞,具有较强的特异性,半衰期(110 min)适中,不依赖于现场回旋加速器制备,经动物实验证实该药物稳定性较强,产率高,有良好的靶本比,值得进一步研究。BMS747158 是一种咪唑酮的结构类似物,在心肌细胞内与线粒体结合,被评为目前最理想的 PET 心肌灌注示踪剂^[13]。线粒体占心肌细胞成分的 20%~30%,与显像剂结合后的线粒体的蛋白质分子具有很高的靶密度并能够选择性地保留在心肌细胞中。临床前期研究结果表明, BMS747158 具有比 ^{201}Tl (^{201}Tl 铊)和 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MIBI 更高的首次通过心肌摄取率,有稳定心肌血流成像的潜力^[14]。基于 ^{18}F 较长的半衰期, ^{18}F 标记灌注显像剂可以大大改善临床应用效率并提高易用性。Maddahi 等^[15]首次将 BMS747158 用于人体实验,其 I 期试验结果初步证实了 BMS747158 的安全性及较好的耐受性。

2 PET-MPI 定量分析的原理及方法

2.1 原理

动态采集示踪剂经过心血管系统的系列图像,勾画左心室 ROI 获得输入函数,根据示踪剂药代动力学房室(两室)模型,把放射性计数随时间变化的动态曲线作为动脉输入函数(代表显像剂到达动脉血的总量),勾画不同冠状动脉灌注支配区域的显像剂摄取计数,计算心肌内摄取显像剂的量占动脉血中显像剂总量的比例,进而获得心肌不同部位 MBF 和总心肌血流量。另外,通过静息、冷加压试验或药物负荷状态下的各自 MBF,获得冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)或称作心肌血流储备(myocardial flow reserve, MFR)功能,CFR 或 MFR 是负荷 MBF 与静息 MBF 的比值。

2.2 负荷试验的方法

2.2.1 冷加压试验

可以检测血管内皮细胞依赖的交感神经支配的舒张功能。试验时将受试者的手放入冰水中,进而刺激交感神经,使心率加快、心肌收缩性增强,血压升高,心脏做功增加约 50%,心肌氧代谢增强促使血管内皮细胞分泌和释放舒血管因子,局部冠脉阻力血管扩张,血流量增加约 50%。若血管内

皮功能受损,局部以一氧化碳为主的舒血管活性物质分泌减少或者活性降低,改变成以 α 受体支配的血管平滑肌缩血管效应为主,导致 MBF 无变化甚至下降,并与正常区域的 MBF 差异增大。

2.2.2 药物负荷试验

药物负荷试验可以检测非内皮细胞依赖的冠状动脉血流储备功能。有舒张血管平滑肌细胞作用的药物如潘生丁、腺苷、三磷酸腺苷和腺苷受体拮抗剂等均可以通过降低冠状动脉微血管阻力,从而使 MBF 增加。生理负荷状态下正常冠状动脉血流储备可达 2~3 倍,而静脉注射腺苷药物,冠状动脉血流储备可达 4~5 倍。由于狭窄的冠状动脉扩张程度有限,导致血液流向正常区域,产生“窃血”现象,最终导致冠状动脉正常与异常区域心肌 MBF 有较大差异,造成显像剂分布上的差异。

3 应用研究

3.1 冠心病的诊断

近年来我国冠心病的发病率明显增高,尤其在 40 岁以下患者数量增长较快,呈年轻化趋势。对于可疑冠心病患者,不可能均采用创伤性冠状动脉造影进行诊断。过多和(或)不必要的有创性介入诊治,不但增加了患者的经济负担和痛苦,也不利于整体医疗资源的合理使用。冠状动脉造影虽然是诊断冠心病的“金标准”,但冠状动脉狭窄不等于心肌灌注异常,不等于心肌缺血。心肌微循环功能正常是维持心肌功能的关键,而心肌灌注显像恰恰可提供心肌血流灌注与心肌活力的信息,其临床价值是 CT 冠状动脉造影以及有创性冠状动脉造影所不能取代的。PET-MPI 能够提供心脏血流、功能及代谢等分子信息,使冠心病的诊断变得更加完善。与定性分析相比,定量分析进一步提高了 PET-MPI 诊断的灵敏度和准确率。Uren 等^[16]报道,与对照组相比,心肌梗死患者普遍出现远端节段 CFR 下降。Parkash 等^[17]指出,在三支血管病变的冠心病(cornorary artery disease, CAD)中,视觉分析较定量分析低估了灌注缺损区。Yoshinaga 等^[18]则采用了更加复杂的 MBF 定量分析方法,发现视觉评价正常的区域有 MBF 的减少。血流定量分析这一概念的应用,将 MPI 诊断的准确率从 79% 大幅提高至 92%^[19]。由于冠心病早期多表现为轻-中度冠状动脉狭窄,此时负荷心肌灌注 SPECT 常常表现为阴性,

静息 MBF 也正常, 而 PET-MPI 通过定量 MBF 和 CFR 的测定, 可以早期、准确地评价冠状动脉病变所致的储备功能损害^[20]。

3.2 冠心病的危险分层、指导临床决策、疗效评价与预后评估

冠心病的治疗目前主要包括药物治疗、经皮冠状动脉血管成形术及外科冠状动脉旁路移植术。PET-MPI 通过 MBF 定量分析, 准确得到静息和负荷条件下 MBF 及 CFR^[21], 这对冠心病的个体诊疗策略十分重要。它可以在冠心病诊疗中的几个时间点进行: 心肌缺血的最初诊断时期, PET-MPI 可以作为首选的灵敏检查方法; 对缺血程度进行判断时, 仍可以使用 PET 来对缺血进行准确危险分层, 来决定轻度或可疑中度缺血的患者是否应继续积极的药物治疗, 而重度以及多支血管病变的患者是否应行介入治疗。PET-MPI 分析缺血心肌占 5% 时为低危 (心脏事件发生率 <1%)、占 5%~10% 为中危 (心脏事件发生率 1%~3%)、>10% 为高危 (心脏事件发生率 >3%)。美国心脏病学会指南^[22]建议: 高危型 (MPI 显示缺血心肌 >10%)、出现高风险因子如一过性扩张指数升高者、负荷诱导下出现左室功能障碍者、有显著心电图变化者适于行有创性的冠状动脉造影, 而 MPI 显示为低危的患者不适于行冠状动脉造影^[23]。是否行冠状动脉血运重建术则取决于患者的心绞痛类型 (I~IV 型心绞痛)、MPI 危险分层 (低/中/高危)、当前的药物治疗 (是否已达最大治疗剂量) 以及冠状动脉的解剖情况。MPI 显示高危、有明显的临床症状 (III 或 IV 型心绞痛) 的患者适宜行血运重建术, 而 MPI 显示低危或无明显症状的患者, 即使冠状动脉造影可见广泛的冠状动脉粥样硬化 (钙化及非钙化斑块), 也可采取积极的药物治疗, 不推荐行血运重建术^[24-25]。Taqueti 等^[26]对 329 例经冠状动脉造影确诊的患者行 PET-MPI, 证实 CFR 可以评估血运重建术的效价, 研究结果表明, CFR 降低的患者行外科血管重建术后发生远期事件的概率与 CFR 正常未行手术的患者概率大致相同, 并且 CFR 是独立于造影所示的冠状动脉严重程度的预测因子, 这为冠心病诊疗策略提供了重要的指导作用。

已有研究结果证实, PET-MPI 可以通过评价灌注缺损的范围和严重程度来进行预后评估^[27]。虽然这些实验在设计上 (包括患者临床分型心血管事件)

有很大的不同, 但都认为正常的心肌灌注预示着低风险 (心源性死亡和非致命性心肌梗死的心脏事件年化率 <1%), 而异常的心肌灌注代表着高风险。Dorbala 等^[28]完成的多中心研究结果支持了在这以前小的单中心观察性研究所得的数据^[29], 这些数据显示, 心肌灌注异常的患者心血管事件和心脏性猝死的风险与负荷显像的严重程度成正比。

3.3 MBF 与 CFR (或 MFR)

对于 PET-MPI 另一项显著的研究进展就是将 MBF 与 CFR (或 MFR) 纳入临床实践。精确的衰减校正以及快速定量分析软件, 使 MBF 和 CFR (或 MFR) 的评估得以从研究领域转移向主流的临床实践。MBF 和 CFR (或 MFR) 是主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的独立预测因子。Farhad^[30] 等对 351 例可疑心肌缺血患者行 ⁸²Rb PET-MPI 后进行 624 d 随访, 以负荷 MBF 及 MFR 的数值对患者进行分组, MFR 最低 (<1.8) 的一组患者较另两组 (1.8 ≤ MFR < 2.4 组和 MFR ≥ 2.4 组) 的 MACE 发生率高 [6% (11%~25%)、2.9% (1.2%~0.7%) 和 4.3% (2.1%~9.0%)], $P < 0.0001$; 负荷 MBF 灌注率越高, MACE 发生率越低。值得注意的是负荷 MBF 及 MFR 同样可以对非心肌缺血的患者 (负荷/静息显像评分差值 ≤ 2, $n = 241$) 进行 MACE 分层。而 CFR 则包含了对微循环血流量的测量, 即便在非 CAD 的患者中, 最大血流量和 CFR 也有可能下降, 这表明微血管的功能异常。CFR 提供了包括心外膜和微循环在内的整体血管健康的观点, 有重要的预后价值。

通过 PET-MPI 测定充血期间从心底到心尖 MBF 的变化 (称为血流梯度) 可以为心血管疾病高风险人群提供更多、更详细的有关心外膜动脉结构和功能改变的信息。这种由近端到远端的血流梯度变化是由于冠状动脉功能紊乱或 CAD 导致的弥漫性管腔狭窄引起的。MBF 纵向梯度主要与充血期间心外膜血管阻力的增加有关^[31-32], 因此相较于 CFR, MBF 梯度可以为心外膜血管狭窄造成的血流限制提供更确切的信息。PET 静息或负荷显像下的左室 MBF 和相应 CFR 联合应用是一种新型的用于测定多支血管病变中每个单一血管血流限制效应的方法^[33]。Valenta 等^[34] 阐述了局部心外膜血管狭窄程度与左室中-中部远端心肌血管狭窄 MBF 纵向梯度变化的关系。根据傅里叶公式, 冠状动脉血管阻力

与血管管径及血流速度成反比。严重的心外膜动脉病变由于血管狭窄,引起血流灌注减少,从而引发梗阻后 MBF 纵向梯度下降;使用受试者工作特征曲线进行分析,得出 MBF 纵向梯度和相应 MFR 来诊断心外膜血管狭窄 $\leq 50\%$ 病变血管的最佳阈值。受试者工作特征曲线分析定义 MBF 纵向梯度 $\leq 0.25 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, CFR ≤ 1.40 来诊断 CAD。

3.4 评价微血管病变

心外膜冠状动脉血管结构和功能的异常是引起心肌缺血和心绞痛症状最常见及最重要的原因。然而近年来的研究结果证实,冠状动脉微循环(小血管管径 $<400 \mu\text{m}$)异常同样可导致心肌血流灌注量受损,并引发心肌缺血^[35-36]。在目前技术条件下,解剖影像并不能使冠状动脉微血管显影,但 PET-MPI 可以通过测定反映功能状态的参数[如 MBF 和 CFR(或 MFR)]来评价冠状动脉微循环功能状态。

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种复杂的遗传性疾病,其微循环受损情况与疾病的严重程度及临床预后紧密相关,但因为其表型的异质性和多变的临床转归,且患者常常表现为心肌缺血,但冠状动脉造影结果常常为阴性,诊断具有心血管事件风险和疾病进展的 HCM 患者仍然是一项挑战。有研究结果证实,双嘧达莫负荷下心肌血流量(myocardial blood flow following dipyridamole, Dip-MBF)的显著减低,可反应冠状动脉微循环血容量受损,这是左室重塑、左室收缩功能障碍及心力衰竭的潜在预测因子,是肥厚型心肌病的重要预测因子^[37-38]。微循环功能障碍是 HCM 临床恶化和死亡的重要预测因子,特别是双密达莫注射后最大心肌血流量(Dip-MBF) $\leq 1.11 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 的患者。因此,研究者将 Dip-MBF 为 $1.1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 作为高风险预测值。这对 HCM 的早期诊断产生了巨大的影响。但这种极端的 Dip-MBF 减少在人群中很少见。此后, Castagnoli 等^[39]对高危 HCM 患者的 Dip-MBF 阈值进行了再评估,研究结果发现,若仍沿用 $1.1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 的 cut-off 值,将导致 73%的高危患者重新分入中危组,并最终确定了 $1.32 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 为最准确的预测因子,该临界值更加适用于临床实践。

4 小结

PET-MPI 是用于冠心病诊断和评价的强大而准

确的无创性定量工具,不仅指导治疗、评价疗效,还有助于进行危险分层并可以评价预后。PET-MPI 及其定量分析大大增加了冠心病诊断的早期性、客观性和准确性。随着对冠心病病理生理机制内涵认识的加深,未来 PET-MPI 及其定量分析必将有更广阔的应用前景。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 孙某某负责论文的撰写;李剑明负责论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, et al. Assessment of coronary artery disease severity by position emission tomography. Comparison with quantitative arteriography in 193 patients [J]. *Circulation*, 1989, 79(4): 825-835. DOI: org/10.1161/01.CIR.79.4.825.
- [2] Tamaki N, Ruddy TD, Dekamp R, et al. Myocardial perfusion[M]// Wahl RL, Buchanan JW. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 320-333.
- [3] Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, et al. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(10): 1052-1058. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.015.
- [4] J Epstein N, Benelfassi A, SB Beanlands R, et al. An ^{82}Rb infusion system for quantitative perfusion imaging with 3D PET[J]. *Appl Radiat Isot*, 2004, 60(6): 921-927. DOI: 10.1016/j.apradiso.2004.02.002.
- [5] Anagnostopoulos C, Almonacid A, El Fakhri G, et al. Quantitative relationship between coronary vasodilator reserve assessed by ^{82}Rb PET imaging and coronary artery stenosis severity[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(9): 1593-1601. DOI: 10.1007/s00259-008-0793-2.
- [6] Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(25): 1782-1788. DOI: 10.1056/NEJM199406233302503.
- [7] Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 1995, 91(7): 1944-1951. DOI: org/10.1161/01.CIR.91.7.1944.
- [8] Lubberink M, Harms HJ, Halbmeijer R, et al. Low-Dose Quantitative Myocardial Blood Flow Imaging Using ^{15}O -Water and PET Without Attenuation Correction[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 575-580. DOI: 10.2967/jnumed.109.070748.
- [9] 李帅, 李剑明. ^{18}F 标记新型正电子心肌灌注显像剂的研究进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(6): 926-929.

- Li S, Li JM. Progresses of new myocardial perfusion imaging agents labeled with ^{18}F [J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2014, 30(6): 926–929.
- [10] Berman DS, Germano G, Slomka PJ. Improvement in PET myocardial perfusion image quality and quantification with flurpiridaz ^{18}F [J]. *J Nucl Cardiol*, 2012, 19 Suppl 1: S38–45. DOI: 10.1007/s12350-011-9487-4.
- [11] 彭程, 赵祚全, 陈淑婷, 等. ^{18}F 标记的新型磷正阳离子 PET 心肌灌注显像剂的制备及生物性能评价[J]. *同位素*, 2014, 27(4): 223–229. DOI:10.7538/tws.2014.27.04.0223.
- Peng C, Zhao ZQ, Chen ST, et al. Preparation and biological evaluation of novel ^{18}F -labeled phosphonium cation for myocardial perfusion imaging with PET[J]. *J Isotopes*, 2014, 27(4): 223–229.
- [12] 王道宇, 牟甜甜, 赵祚全, 等. 新型 ^{18}F 标记心肌灌注显像剂的 PET 显像实验研究[J]. *中国医学装备*, 2015, 12(6): 50–53. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2015.06.016.
- Wang DY, Mou TT, Zhao ZQ, et al. The preliminary experimental study of a novel ^{18}F -labeled myocardial perfusion imaging agent for PET imaging[J]. *China Med Equipment*, 2015, 12(6): 50–53.
- [13] 汪娇, 李剑明. PET/CT 正电子心肌灌注显像剂的研究进展[J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 138(11): 877–880. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2014.11.021.
- Wang J, Li JM. Research progress of PET/CT myocardial perfusion imaging agent[J]. *Chin J Med Imaging*, 2014, 138(11): 877–880.
- [14] Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, et al. BMS-747158-02: a novel PET myocardial perfusion imaging agent[J]. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(6): 789–798. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2007.07.008.
- [15] Maddahi J, Czernin J, Lazewatsky J, et al. Phase I, first-in-human study of BMS747158, a novel ^{18}F -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.
- [16] Uren NG, Crake T, Lefroy DC, et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(4): 222–227. DOI:10.1056/NEJM199407283310402.
- [17] Parkash R, Dekemp RA, Ruddy TD, et al. Potential utility of Rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease[J]. *J Nucl Cardiol*, 2004, 11(4): 440–449. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2004.04.005.
- [18] Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, et al. Incremental diagnostic value of regional myocardial blood flow quantification over relative perfusion imaging with generator-produced rubidium-82 PET[J]. *Circ J*, 2011, 75(11): 2628–2634. DOI: org/10.1253/circj.CJ-11-0502.
- [19] Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(8): 1230–1234. DOI: 10.2967/jnumed.111.101840.
- [20] Yoshinaga K, Tomiyama Y, Tamaki N, et al. Myocardial blood flow quantification using positron-emission tomography: analysis and practice in the clinical setting[J]. *Circ J*, 2013, 77(7): 1662–1671. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0235.
- [21] 田丛娜, 魏红星, 张晓丽. PET 心肌灌注显像测定心肌血流量及冠状动脉血流储备的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2012, 36(5): 274–279. DOI: 10.3760/cnla.j.issn.1673-4114.2012.05.004.
- Tian CN, Wei HX, Zhang XL. Progress of myocardial blood flow and coronary flow reserve measurement using PET myocardial perfusion imaging[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2012, 36(5): 274–279.
- [22] Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 Appropriate Use Criteria for Diagnostic Catheterization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(22): 1995–2027. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.003.
- [23] Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(9): 857–881. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.001.
- [24] Di Carli MF, Dorbala S. Integrated PET/CT for cardiac imaging[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 50(1): 44–52.
- [25] Beanlands RS, Dekemp RA, Smith S, et al. F-18-Fluorodeoxyglucose PET imaging alters clinical decision making in patients with impaired ventricular function[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(8): 1092–1095. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00054-4.
- [26] 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.
- [27] Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management[J]. *Semin Nucl Med*, 2014, 44(5): 344–357. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2014.05.003.
- [28] Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results

- from a multicenter observational registry[J]. *J Am CollCardiol*, 2013, 61(2): 176–184. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.043.
- [29] Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, et al. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(7): 846–854. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.04.009.
- [30] Farhad H, Dunet V, Bachelard K, et al. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(12): 1203–1210. DOI:10.1093/ehjci/jet068.
- [31] Valenta I, Quercioli A, Vincenti G, et al. Structural epicardial disease and microvascular function are determinants of an abnormal longitudinal myocardial blood flow difference in cardiovascular risk individuals as determined with PET/CT[J]. *J Nucl Cardiol*, 2010, 17(6): 1023–1033. DOI:10.1007/s12350-010-9272-9.
- [32] De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography[J]. *Circulation*, 2001, 104(20): 2401–2406.
- [33] Valenta I, Wahl RL, Schindler TH. Longitudinal myocardial blood flow gradient and CAD detection[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(1): 550. DOI: 10.1007/s11886-014-0550-z.
- [34] Valenta I, Quercioli A, Schindler TH, et al. Diagnostic value of PET-Measured longitudinal flow gradient for the identification of coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(4): 387–396. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.01.001.
- [35] Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management[J]. *Circulation*, 2010, 121(21): 2317–2325. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191.
- [36] Leung DY, Leung M. Non-invasive/invasive imaging: significance and assessment of coronary microvascular dysfunction[J]. *Heart*, 2011, 97(7): 587–595. DOI:10.1136/hrt.2009.183327.
- [37] Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(11): 1027–1035. DOI:10.1056/NEJMoa025050.
- [38] Olivetto I, Cecchi F, Gistri R, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5): 1043–1048. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.050.
- [39] Castagnoli H, Ferrantini C, Coppini R, et al. Role of quantitative myocardial positron emission tomography for risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a 2016 reappraisal[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(13): 2413–2422. DOI: 10.1007/s00259-016-3465-7.

(收稿日期: 2017-06-22)

~~~~~

(上接第 395 页)

- Trop Med, 2006, 6(11): 2041–2042.
- [21] 杨秀真. <sup>131</sup>I 与抗甲状腺药物治疗甲亢的疗效比较[J]. *中国药师*, 2009, 12 (9): 1283–1284. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2009.09.052
- Yang XZ. Therapeutic effect comparison of <sup>131</sup>I and anti-thyroid drugs on patients with hyperthyroidism[J]. *China Pharmacist*, 2009, 12(9): 1283–1284.
- [22] 邓豪余, 梁昌华, 肖敏, 等. <sup>131</sup>碘、抗甲状腺药物及手术治疗 Graves 甲亢的比较[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(2): 24–27. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2003.02.009.
- Deng HY, Liang CH, Xiao M, et al. Comparison of <sup>131</sup>I, ATD and surgical treatment in the Graves hyperthyroidism patients [J]. *China J Mod Med*, 2003, 13(2): 24–27.
- [23] 李三喜. <sup>131</sup>I 与抗甲状腺药物治疗甲状腺机能亢进症的疗效比较[J]. *西南军区*, 2010, 12(6): 1051–1052. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7193.2010.06.006.
- Li SX. Comparison between the curative effects of <sup>131</sup>I and antithyroid drugs on hyperthyroidism[J]. *J Mil Surgeon Southwest China*, 2010, 12(6): 1051–1052.
- [24] 葛冉. <sup>131</sup>I 与抗甲状腺药物在甲状腺机能亢进症治疗中的应用及比较[J]. *吉林医学*, 2015, 36(12): 2065. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2015.12.115.
- Ge R. Effects comparison between the curative effects of <sup>131</sup>I and anti-thyroid drugs on hyperthyroidism [J]. *Jilin Med J*, 2015, 36 (12): 2065.
- [25] Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(6): 943–950. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03279.x.
- [26] Ren Z, Qin L, Wang JQ, et al. Comparative Efficacy of Four Treatments in Patients with Graves' Disease: a Network Meta-analysis[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(5): 317–322. DOI: 10.1055/s-0035-1548824.

(收稿日期: 2017-09-02)