

PET/CT 冠状动脉血流储备测定在冠状动脉微血管性疾病中的研究进展

彭琨 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.1673-4114.2018.05.009

【摘要】 冠状动脉微血管性疾病(CMVD)是指在多种致病因素下, 冠状动脉微血管结构和(或)功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征。CMVD 在冠心病中仍有较高的发病率, 部分 CMVD 预后不佳, 对其进行早期诊断、预后评估和治疗干预均具有重要的临床意义。PET/CT 定量分析能客观、准确地测量静息和负荷状态下冠状动脉血流灌注量, 进而获得冠状动脉血流储备, 有效地协助早期诊断 CMVD, 评估其预后和指导治疗。笔者就 PET/CT 血流储备测定在 CMVD 中的研究进展进行综述。

【关键词】 正电子发射断层显像计算机体层摄影术; 冠状动脉微血管性疾病; 冠状动脉血流储备

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);天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目(2017BWKY025)

Progress in the measurement of coronary reverse flow in coronary microvascular diseases with PET/CT Peng Kun, 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】 Coronary microvascular disease (CMVD) is the clinical syndrome of exertional angina or myocardial ischemia. It is caused by abnormal coronary microvascular structure and/or function that may result from various pathogenic factors. Given the higher incidence of CMVD among patients with coronary heart disease and the poor prognosis of patients with partial CMVD, the early diagnosis, prognostic assessment, and medical treatment of CMVD have critical clinical implications. Quantitative PET/CT analysis can be used to quantify resting and stressed myocardial perfusion values objectively and to obtain coronary flow reserve measurements. Thus, it is an effective approach for the early diagnosis and prognosis evaluation of CMVD and for guiding therapeutic strategies for this malignancy. In this article, we review the progress in the application of PET/CT blood flow reserve measurement in CMVD.

【Key words】 Positron emission tomography computed tomography; Coronary microvascular disease; Coronary flow reserve

Fund programs: Key Project of Tianjin Municipal Health and Family Planning Commission Science and Technology Fund(16KG145); Science and Technology Fund of Tianjin Binhai New Area Health and Family Planning Commission (2015BWKL002); Science and Technology Fund of Tianjin Binhai New Area Health and Family Planning Commission(2017BWKY025)

心血管疾病发病率逐年上升, 严重威胁着人类健康。除大血管病变外, 冠状动脉微血管性疾病(coronary microvascular disease, CMVD)患者也越来越受到广泛关注, 其预后不佳, 甚至导致心肌梗

死、心性死亡, 并且因不稳定的心绞痛反复住院治疗、反复行心导管检查, 其最终的治疗费用可能会很高^[1-4]。因此, 对 CMVD 患者行早期无创性诊断及预后评估, 进而采取早期治疗干预以降低心脏不良

事件发生率,均具有重要的临床指导意义。CMVD 发病的重要原因是冠状动脉微循环功能受损。而冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)是反映冠状动脉功能状态的重要无创性指标。PET/CT 定量分析能客观、准确地测量静息和负荷时冠状动脉血流绝对灌注量(myocardial blood flow, MBF),从而获得二者的比值,即 CFR,也称之为心肌血流储备(myocardial flow reserve, MFR)。在排除心外膜冠状动脉大血管病变情况下,PET/CT 冠状动脉血流储备测定能为 CMVD 的诊断提供客观依据,可有效评估其预后。

1 CMVD 定义

CMVD 是指在多种致病因素下,冠状动脉微血管结构和(或)功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征^[5]。CMVD 由 Cannon 和 Epstein^[6]提出,其可能涉及多种不同病理生理过程。根据目前文献^[7]可将 CMVD 分为 4 类:①不合并阻塞性冠状动脉疾病和心肌病的 CMVD;②伴有心肌病的 CMVD,如肥厚性心肌病;③合并阻塞性冠状动脉疾病的 CMVD;④医源性 CMVD。目前临床上不合并阻塞性冠状动脉病变的心绞痛患者并不少见,主要由冠状动脉微血管内皮功能障碍所引发。

2 CMVD 的可能病理机制

目前 CMVD 的确切机制尚不明确,根据文献^[8]中提出关于 CMVD 可能的病理机制主要分为 3 类:结构型、功能型和非血管型。结构型包括管腔梗阻、血管重建、血管性纤维化等。功能型发生机制普遍接受的学说包括内皮功能障碍、平滑肌细胞功能障碍、微血管痉挛;新的假说包括血管内皮表面糖萼退化、妥协传导^[9]。内皮功能型涉及内皮细胞分泌代谢物障碍,如 NO、乙酰胆碱。当内皮功能障碍时会释放相反效应的物质,如内皮素、血栓烷 A2 等使血管收缩,同时内皮功能障碍由静态转为活跃状态会促进炎症反应,如趋化因子和黏合分子表达等。此外,NO 的减少打破了血管生成与血管破坏的平衡,也会使血管变薄。非血管型主要影响冠状微血管功能性反应,如静息心率加快、血压升高。对 CMVD 发病机制的研究有助于其治疗策略的制定。

3 CMVD 诊断和评价技术

在动物实验中,利用活体显微镜和心脏频闪外延照明技术可以直接观察到微循环,但目前尚不能在人活体内直接观察冠状动脉微循环情况^[9]。此外,影像技术还不能对直径 $<500\ \mu\text{m}$ 的血管成像,直接评估冠状动脉微循环形态受到较大限制。因此,对冠状动脉微循环的研究主要是其功能状态,从而间接反映其病理状态。CFR 是评估冠状动脉循环功能的一项重要间接指标。它是指血管在最大充血、扩张状态时的心肌血流量与静息心肌血流量的比值,涉及外周冠状动脉和微循环的测量,当冠状动脉大血管不存在狭窄时,该指标能有效地评估 CMVD。目前 CMVD 的有创性诊断手段是通过冠状动脉内多普勒导丝测量静息和负荷状态下血流速度,计算 CFR;而无创性技术通常采用 PET/CT、MRI 或经胸多普勒超声等影像手段。PET/CT 可提供绝对血流灌注量,其原理最符合人体生理、病理过程,是无创性定量测量 MBF 和 CFR 的“金标准”^[10-11]。MRI 主要检测顺磁性造影剂引起的信号强度改变,即通过注射顺磁性造影剂,绘制 ROI 的强度曲线,进而测量静息及充血状态的 MBF,获取 CFR。经胸多普勒超声通过测血流速度间接测血流量,进而获取 CFR。以下重点介绍 PET/CT 测定 CFR。

3.1 PET/CT 冠状血流储备测定原理

由于心肌摄取 PET 血流灌注显像剂与局部血流灌注成正比,因此可以通过动态测定心肌摄取放射性显像剂的量而测定心肌血流量。原理是利用血流灌注显像剂在心肌血流中的药代动力学的房室模型,把放射性计数随时间变化的动态曲线作为动脉输入函数,获得动脉血中显像剂总量,勾画心肌静息和负荷时不同冠状动脉支配区域的显像剂摄取计数,获得显像分布计数量,通过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,从而获得负荷和静息状态下的 MBF,进而获得 CFR(负荷 MBF 与静息 MBF 比值)。负荷试验方法分为药物负荷试验和运动负荷试验。由于运动负荷试验所需时间长、需要特殊器械辅助,冠状动脉血流增加缓慢,加之受需要实时采集技术的限制,很难用 PET/CT 显像测定 CFR^[12]。临床应用及研究多采用药物负荷试验,如双嘧达莫、腺苷、三磷酸腺苷、类伽腺苷等,药物作用于血管平滑肌相应受体、降低血管阻

力,以非内皮依赖性机制扩张血管,从而增加血流灌注,而冠状动脉微循环阻力血管的扩张就是通过非内皮依赖性机制。此外,“冷加压试验”(cold press test)用于检测受交感神经支配的冠状动脉内皮依赖性舒张功能。即将受试者的手置于冰水中,刺激交感神经应激反应,促使肾上腺素及去甲肾上腺素释放,进而心率加快,血压升高,心脏做功增加约50%,在心肌氧代谢增强促进舒血管物质释放的同时,血流流速增加的剪切力亦作用于血管内皮,促使以NO为主的舒血管物质释放,从而使MBF明显增加。若血管内皮功能障碍,会表现为以 α 受体支配为主的缩血管效应,导致MBF增加不明显或无明显变化。由于心脏负荷与静息的心肌灌注量之间存在线性关系,影响静息和负荷心肌灌注测量的因素可能会影响CFR值,如血压、血管舒张时间和代谢需求的影响。因此,考虑到心率、血压因素,心肌血流量应进行适当校正,从而得到可靠的CFR值。有研究报道,正常情况下,静息状态成人MBF为 $0.8\sim 1.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$,负荷状态下(乙酰胆碱,双嘧达莫)为 $2.7\sim 4.6\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$,平均MBF为 $2.9\sim 4.4\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ [13]。

3.2 PET/CT测定CFR显像剂

广泛应用于测量MBF和CFR的显像剂包括 ^{82}Rb (^{82}Rb)、 ^{13}N -氨水(^{13}N -ammonia)、 ^{15}O -水(^{15}O - H_2O)。 ^{82}Rb 因不需要回旋加速器生产,广泛用于PET/CT定量灌注显像,其物理半衰期仅为76s,通过放射性核素发生器获得、使用方便。心肌对 ^{82}Rb 的摄取与MBF之间呈非绝对线性关系,首次通过心肌摄取率相对低,约65%~70%。由于半衰期较短,其显像需要的剂量相对比较大[14],其静息-负荷显像合计辐射剂量约为4mSv[15]。 ^{13}N -ammonia由医用回旋加速器制备,物理半衰期为9.96min。 ^{13}N -ammonia通过毛细血管和间质组织被动扩散到心肌细胞,首次通过心肌提取率为82%左右,进入细胞后在酶的作用下和氨基酸结合成为谷氨酰胺,并通过谷氨酸-谷氨酰胺途径代谢而滞留在心肌细胞内。 ^{13}N -ammonia显像具有较高的分辨率和高质量图像,总辐射剂量低于3mSv。 ^{15}O - H_2O 是理想的定量测定心肌血流的显像剂,心肌对 ^{15}O - H_2O 首次通过摄取率接近100%,其心肌摄取量与MBF呈完全线性相关,且不受血流速度的影响。此外,它的超短半衰期和低辐射可在相对短的时间内进行

重复测量[16],但由于其半衰期极短而难以直接成像。近年来,关于 ^{18}F 标记的显像剂越来越受到关注,如 ^{18}F -flurpiridaz,它可被心肌快速摄取,且首次摄取率高,物理半衰期适当(110min)、便于配送,具有较好的临床应用前景。

4 PET/CT测定CFR与CMVD

心肌血流为心肌组织提供氧和营养物质,维持着心肌组织存活和正常功能。CFR是冠状动脉血液循环中重要的生理变量,可有效反映心外膜动脉狭窄,弥散性动脉粥样硬化和微血管功能[17-18]。当微循环功能、结构、非血管因素异常引起微血管病变,CFR也会相应受损,如未能及时诊断及干预治疗,会导致心脏不良事件的发生。PET/CT为无创性定量测量MBF和CFR的“金标准”,在排除心外膜冠状动脉大血管病变情况下,可有效评估CMVD。在冠心病临床实践中,对于冠状动脉造影检查阴性、但具有明显胸部不适或典型心绞痛症状,怀疑为CMVD患者的心肌血流灌注定量分析诊断仍具有较大挑战性。在冠状动脉造影阴性的胸痛患者中CMVD占10%~30%,其发病机制为冠状动脉微血管性功能障碍者占50%~60%[19],最突出的表现是血管内皮功能障碍。在临床研究中,通常以CFR值 <2.5 作为截断值[19],在排除心外膜冠状动脉大血管病变情况下,当CFR值 <2.5 时,提示微血管病变;CFR值 <2 为不正常,2.0~2.5为临界值,CFR值 ≥ 2.5 为正常范围[20]。

4.1 CFR与不合并阻塞性冠脉疾病CMVD

在女性患者中,发生心外膜冠状动脉大血管阻塞的可能性低于男性,多表现为不合并阻塞性冠状动脉疾病CMVD。有研究报道,发生非合并阻塞性冠状动脉CMVD的女性患者多于男性,约60%有缺血症状的女性不存在冠状动脉阻塞,女性冠心病患者以外周血管无阻塞性微血管病变较多见[21]。PET/CT测定CFR有助于发现不合并阻塞性冠状动脉疾病CMVD。此外,不合并阻塞性冠状动脉CMVD女性患者预后不佳。Taqueti等[22]研究指出,女性冠状动脉CFR降低(<1.6)预示着有较高的心脏不良事件发生。此外,CFR在女性患者各冠状动脉内分布不一致。Marroquin等[23]研究发现,女性患者左前降支的CFR低于左回旋支和右冠状动脉区域的CFR,这提示冠状动脉微循环病变在心肌内

分布存在一定的异质性。近年来,有研究发现不合并阻塞性冠状动脉疾病 CMVD 不仅见于女性,也见于男性患者^[24],在冠状动脉造影阴性非糖尿病患者中,由胰岛素抵抗引起微血管功能障碍的情况多发生于男性,表现为冠状动脉 CFR 降低。

肥胖、糖尿病、血脂异常、高血压、肾功能障碍和吸烟等危险因素对冠状动脉微血管功能也有不利影响。在 2 型糖尿病患者中,慢性高血糖会损害血管扩张功能,减少非内皮依赖性和内皮依赖性血管扩张^[25]。在这类患者中,冠状动脉造影阴性时,CFR 降低提示 CMVD 存在,此时,CFR 值与血糖水平呈相反关系^[15,18]。此外,CFR 能有效评估其预后,较低的 CFR 值预后不佳。Murthy 等^[26]研究了 2783 例患者(包括 1172 例糖尿病患者和 1611 例非糖尿病患者),平均随访 1.4 年,结果表明,CFR 值降低与心脏不良事件发生有关,与非糖尿病患者比较,因 CFR 降低导致糖尿病患者心脏病死亡率增加 3.2~4.9 倍,不合并梗阻性冠心病的糖尿病患者 CFR 降低,与合并梗阻性冠心病的非糖尿病患者心脏病死亡率相当,而非阻塞性冠心病高 CFR 糖尿病患者心脏的病死率降低。冠状动脉内给予乙酰胆碱或者冷加压实验后测定 CFR,可进一步检测是否有内皮依赖性功能受损。类似糖尿病引起的 CFR 降低也可见于具有其他的心血管危险因素患者。

此外, Murthy 等^[27]研究发现, CFR 值 <2 是冠状动脉微血管功能障碍的较佳预测因素,与性别无关,该类患者的预后不佳。最近 Taqueti 等^[28]研究提出,对冠状动脉大血管非阻塞性狭窄,临床表现为胸痛、左室射血分数正常的看似心脏低危险的患者,当有 CFR 降低时会导致心脏不良事件明显增加,其中对于高射血分数的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者,其预后不良、发病机制与 CMVD 有很大关系。因此,对于有类似冠心病临床症状、冠状动脉病变的危险因素而冠状动脉造影正常或排除有血流动力学意义狭窄的患者,要考虑到是否存在 CMVD,应及早进行 PET/CT 获取 CFR 检查,及早确诊和干预治疗,以防止病情进一步进展和不良心脏事件的发生。

4.2 CFR 与其他类型的 CMVD

CFR 对不合并梗阻性冠心病患者的 CMVD 诊断及预后评估外,对其他类型的 CMVD 同样具有

有效的预后评估作用。心肌病的 CMVD 可发生于原发性遗传性心肌病(如肥厚性心肌病)、继发性心肌病(如高血压心脏病)、心肌炎、心肌淀粉样变等,该类疾病涉及的主要病理改变包括:血管重建、平滑肌细胞功能障碍、外膜压迫和腔内阻塞,即使该类患者冠状动脉造影正常,却表现有 CFR 降低的 CMVD 的病理特征^[13],由此引起并发症和导致不良预后^[7]。在合并梗阻性冠心病伴有 CMVD 的患者中, PET/CT 测定 CFR 可有效评估心脏危险程度。Murthy 等^[2]将 CFR 值作为心脏危险因素的评估指标,将患者分为 3 类:高组别(CFR 值 >2)、中组别(CFR 值 1.5~2)、低组别(CFR 值 <1.5);与高组别的相比,低组别心脏病死亡率增加了 16 倍,中组别心脏病死亡率增加了 5.7 倍。Naya 等^[29]研究 290 例潜在冠心病患者也证实高 CFR 有助于排除高风险冠心病患者。Taqueti 等^[30]研究分析 CFR 与血管造影和预后之间的关联,结果发现 CFR 和冠心病预测指数(coronary artery disease prognostic index, CADPI)两个参数都与心脏事件的发生有关,低 CFR 的患者与高 CADPI 的患者发生心脏不良事件相似,都表现出高心脏不良事件风险,而 CFR 可独立于 CADPI 来预测心脏不良事件的发生。另外,在医源性 CMVD 患者中,经皮冠状动脉介入治疗能有效地打通梗死的相关动脉,然而仍有部分患者心肌再灌注未见明确改善,这种现象称为“无复流”。其机制可能与冠状动脉微血管性梗阻有关^[31]。接受冠状动脉介入治疗后“无复流”患者预后差,表现为心肌梗死早期并发症、左心室重构和病死率升高等^[32],PET/CT 测定 CFR 可以有效评价此部分患者冠状动脉微循环功能和预后。

5 小结

虽然目前以 CT 冠状动脉成像、冠状动脉造影、介入等为代表的无创或有创技术能有效诊断、评估和治疗梗阻性心外膜冠状动脉疾病,但对于冠状动脉大血管无明显狭窄的 CMVD 患者,临床上可表现为反复心绞痛、反复导管检查,仍难以明确诊断,可能导致最终的经济负担增加,甚至发生心肌梗死、心性病死等严重心脏不良事件。因此,对可疑 CMVD 患者应尽早明确诊断和进行危险评估,采取针对性治疗以降低心脏的危险性。随着心脏 PET/CT 技术的进步与应用推广, PET/CT 获取 CFR

作为评估冠状动脉血液循环动力学的一项无创性手段,能准确、有效协助评估冠状动脉微血管功能,在CMVD的诊断、治疗策略指导及预后评估方面,均具有非常重要的临床应用和研究价值。

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 彭琨负责文献搜集、整理和论文的撰写;李剑明负责命题的提出、设计以及论文的审阅、修订。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 528-535. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009716.
- [4] Dean J, Cruz SD, Mehta PK, et al. Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(7): 406-414. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.72.
- [5] Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box?[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(7): 478-488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv760.
- [6] Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries[J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61(15): 1338-1343.
- [7] Crea F, Camici PG, Bairey MCN. Coronary microvascular dysfunction: an update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1101-1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv513.
- [8] Shome JS, Perera D, Plein S, et al. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction[J/OL]. *Microcirculation*, 2017, 24(1): e12340[2018-01-14]. <https://doi.org/10.1111/micc.12340>. DOI: 10.1111/micc.12340.
- [9] Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(1): 1. DOI: 10.1007/s11886-015-0682-9.
- [10] Saraste A, Kajander S, Han C, et al. PET: Is myocardial flow quantification a clinical reality? [J]. *J Nucl Cardiol*, 2012, 19(5): 1044-1059. DOI: 10.1007/s12350-012-9588-8.
- [11] Danad I, Uusitalo V, Kero T, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O]H₂O PET imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(14): 1464-1475. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.069.
- [12] Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 48-62. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.160.
- [13] Sciagrò R. Quantitative cardiac positron emission tomography: the time is coming! [J/OL]. *Scientifica (Cairo)*, 2012, 2012: e948653 [2018-01-14]. <http://dx.doi.org/10.6064/2012/948653>. DOI: 10.6064/2012/948653.
- [14] 孙某某,李剑明. PET 心肌灌注显像及其定量分析的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(6): 423-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.008.
Sun MM, LI JM. The research progress of myocardial perfusion and its quantitative analysis with PET[J]. *International J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(6): 423-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.008.
- [15] Nakazato R, Heo R, Leipsic J, et al. CFR and FFR assessment with PET and CTA: strengths and limitations[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(5): 484. DOI: 10.1007/s11886-014-0484-5.
- [16] Al BF, Aljizeeri A, Almasoudi F, et al. Assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve with positron emission tomography in ischemic heart disease: current state and future directions[J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(4): 441-453. DOI: 10.1007/s10741-017-9625-4.
- [17] Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(18): 1639-1653. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.076.
- [18] von Scholten BJ, Hasbak P, Christensen TE, et al. Cardiac ⁸²Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2): 371-378. DOI: 10.1007/s00125-015-3799-x.
- [19] Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(2): 210-220. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.12.008.
- [20] Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijzand WJ, et al. Myocardial perfusion imaging with PET[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(7): 1021-1031. DOI: 10.1007/s10554-017-1084-4.
- [21] Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN, et al. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(3): 141-148. DOI: 10.1002/clc.21966.
- [22] 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

- [27] Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, et al. Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with ¹⁸F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI[J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(1): 25–32. DOI: 10.1007/s12149-013-0777-6.
- [28] Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, et al. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(8): 2222–2230. DOI: 10.1007/s00330-015-3657-8.
- [29] Sawicki LM, Kirchner J, Grueneisen J, et al. Comparison of ¹⁸F-FDG PET/MRI and MRI alone for whole-body staging and potential impact on therapeutic management of women with suspected recurrent pelvic cancer: a follow-up study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(4): 622–629. DOI: 10.1007/s00259-017-3881-3.
- [30] 李绍东, 高晶晶, 胡春峰, 等. PET/MRI 融合图像诊断妇科恶性肿瘤盆腔复发[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(10): 1555–1559. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.10.022.
- Li SD, Gao JJ, Hu CF, et al. PET/MRI fusion imaging diagnosis of gynecological malignant tumor pelvic recurrence[J]. *Chin J Med Imaging Tech*, 2016, 32(10): 1555–1559.
- [31] Beiderwellen K, Grueneisen J, Ruhlmann V, et al. [¹⁸F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(1): 56–65. DOI: 10.1007/s00259-014-2902-8.
- [32] Bagade S, Fowler KJ, Schwarz JK, et al. PET/MRI Evaluation of Gynecologic Malignancies and Prostate Cancer[J]. *Semin Nucl Med*, 2015, 45(4): 293–303. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.03.005.
- [33] Partovi S, Kohan A, Rubbert C, et al. Clinical oncologic applications of PET/MRI: a new horizon[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(2): 202–212.
- [34] Kitajima K, Murakami K, Sakamoto S, et al. Present and future of FDG-PET/CT in ovarian cancer[J]. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(3): 155–164. DOI: 10.1007/s12149-010-0449-8.
- [35] Xin J, Ma Q, Guo Q, et al. PET/MRI with diagnostic MR sequences vs PET/CT in the detection of abdominal and pelvic cancer[J]. *Eur J Radio*, 2016, 85(4): 751–759. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.01.010.
- [36] Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, et al. PET/MRI: Where Might It Replace PET/CT?[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(5): 1247–1262. DOI: 10.1002/jmri.25711.

(收稿日期: 2018-01-17)



(上接第 440 页)

- Obstructive Disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(6): 566–577. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
- [23] Marroquin OC, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Heterogeneity of microvascular dysfunction in women with chest pain not attributable to coronary artery disease: implications for clinical practice[J]. *Am Heart J*, 2003, 145(4): 628–635. DOI: 10.1067/mhj.2003.95.
- [24] Westergren HU, Michaëlsson E, Blomster JI, et al. Determinants of coronary flow reserve in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176511 [2018-01-14]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176511>. DOI: 10.1371/journal.pone.0176511.
- [25] Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, et al. Role of chronic hyper-glycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(8): 1387–1393. DOI: org/10.1016/S0735-1097(03)00166-9.
- [26] Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2012, 126(15): 1858–1868. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.
- [27] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(24): 2518–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- [28] Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(10): 840–849. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721.
- [29] Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography[J]. *J Nucl Med* 2014, 55: 248–55. 10.2967/jnumed.113.121442.
- [30] 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.
- [31] Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(4): 539–551. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.006.
- [32] Brosh D, Assali AR, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(4): 442–445. DOI: org/10.1016/j.amjcard.2006.08.054.

(收稿日期: 2018-01-15)