

心脏交感神经显像的临床应用和研究进展

琚敏¹ 汪蕾¹ 宋雷² 方纬¹

(1. 北京协和医学院 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院核医学科, 北京 100037; 2. 北京协和医学院 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院心内科, 北京 100037)

【摘要】 交感神经系统在调节心血管功能方面起着关键作用, 其功能异常是多种心血管疾病发生和发展的重要机制。应用放射性核素心脏交感神经显像, 可无创性评估心脏交感神经支配的功能状态和病理改变, 在疾病诊断、危险分层、预后评估和疗效评价等方面都具有重要的作用。现综述心脏交感神经显像技术在心力衰竭、缺血性心脏病和心脏移植等方面的临床应用研究, 以及研发新型显像药物对该技术普及推广的意义。

【关键词】 心脏交感神经; 放射性核素显像; 心力衰竭; 缺血性心脏病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.01.005

Clinical Application and Research Progress of Cardiac Sympathetic Imaging

JU Min¹, WANG Lei¹, SONG Lei², FANG Wei¹

(1. Department of Nuclear Medicine, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China; 2. Department of Cardiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Sympathetic nervous system plays a key role in regulating cardiovascular function, and its dysfunction is an important mechanism for the occurrence and development of many cardiovascular diseases. Radionuclide cardiac sympathetic imaging can non-invasively evaluate the functional state and pathological changes of cardiac sympathetic innervation, and it plays an important role in disease diagnosis, risk stratification, prognosis evaluation and curative effect evaluation. This article reviews the clinical application of cardiac sympathetic imaging technology in heart failure, ischemic heart disease and heart transplantation, and the significance of developing new imaging drugs for the popularization of this technology.

【Key words】 Cardiac sympathetic nerve; Radionuclide imaging; Heart failure; Ischemic heart disease

交感神经系统在调节心血管功能方面起着至关重要的作用。交感神经激活本身是一种代偿机制, 被激活后可观察到正性变时、变力、变传导的生理效应, 在心功能下降时进行代偿, 维持心输出量。但当交感神经系统过度激活时, 可直接导致心律失常或间接诱发心肌缺血^[1], 使心功能进一步恶化。对心脏交感神经功能进行准确的评价对于心血管疾病的诊断、危险分层、治疗决策和疗效评估等具有重要的临床意义。目前, 能无创性评价心脏交感神经功能的技术还较少, 较为成熟的影像学技术只有放射性核素显像。

1 放射性核素心脏交感神经显像的原理和显像药物

放射性核素显像采用与神经递质去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 类似的分子结构作为前体化合物, 放射性核素标记后, 形成心脏交感神经显像剂。

显像剂静脉注射后, 通过神经末梢突触前膜上的去甲肾上腺素转运体 (norepinephrine transporter, NET), 以能量依赖的方式摄取, 进入神经元胞浆, 随后被稳定包裹在囊泡中。正常情况下, 心肌组织中呈现稳定的放射性摄取。但在心力衰竭 (心衰) 等病理状态下, 交感神经过度兴奋, NET 表达减少, 显像剂摄取减少, 清除加快, 心肌呈放射性摄取减低的“去神经支配”表现。

心脏交感神经显像剂主要分为两类: 一类是单光子核素标记的显像剂, 如:¹²³I-间碘苄胍 (¹²³I-MIBG), 相应的显像技术是单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT), 另一类是正电子核素标记的显像剂, 如:¹¹C-羟基麻黄碱 (¹¹C-HED)、¹¹C-肾上腺素和¹⁸F-6-多巴胺等, 用于正

基金项目: 国家自然科学基金 (81971654)

通信作者: 宋雷, E-mail: songlqd@126.com; 方纬, E-mail: nuclearfw@126.com

电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET)。

^{123}I -MIBG 是目前最常用的心脏交感神经显像剂,在日本 (1992 年) 和美国 (2013 年) 先后被批准上市^[2-3]。 ^{123}I -MIBG 显像不仅可通过心肌摄取分布视觉定性评估整体或局部心肌交感神经支配功能,还可通过半定量参数进行量化评价。心脏/纵隔放射性比值 (heart-to-mediastinal ratio, HMR) 是最常用的半定量指标,是通过分别勾画 ^{123}I -MIBG 平面图像中的心脏和纵隔“感兴趣区”来计算二者的放射性比值。这一指标的临床意义已被许多临床研究所关注,在一些慢性心衰的死亡风险模型中^[4],曾纳入 ^{123}I -MIBG 显像测定的 HMR 作为危险分层的指标之一,协助进行治疗决策。另外,还有研究^[5]使用动态 ^{123}I -MIBG SPECT 和动力学建模获得了心肌分布容积,完成了对动态 ^{123}I -MIBG SPECT 图像的精确量化。

在 PET 心脏交感神经显像剂中, ^{11}C -HED 最为常用^[6]。动物实验^[7]和人体试验^[8]均证实, ^{11}C -HED 血液清除快,图像质量好^[8]。地昔帕明抑制试验证实 ^{11}C -HED 对 NET 有高度的特异性和亲和力。PET 在定量方面较 SPECT 更具优势,基于动态采集方式和显像剂动力学模型的定量技术可以实现,其中 ^{11}C -HED 的滞留指数和地昔帕明抑制试验等指标在一些研究中已显示出一定的意义^[9],具有潜在的临床应用价值,但目前还需更多的临床研究进一步证实。

2 心脏交感神经显像在心衰中的临床应用

生理状态下,大部分释放入突触间隙的 NE 被突触前膜上能量依赖的 NET 再摄取。而在心衰状态下,交感神经系统高度激活,NET 密度显著降低,NE 再摄取减少。进而,一方面突触间隙中的 NE 显著增加达到有害水平,可诱发心律失常,同时受到过度刺激的 β 肾上腺素受体还将导致显著的心脏肥大,进一步加重心衰^[10];另一方面,由于再摄取减少,交感神经末梢中 NE 储存不足,加上心脏 β 肾上腺素受体信号和转导的失调^[11],交感神经系统失去了对心血管的调节能力,难以满足应激状态下全身代谢的需求;此外,交感神经系统长时间高度激活还会导致心室病理性重塑^[12],使心衰加重。

心衰患者由于 NET 表达下调,摄取机制减弱,因而在 ^{123}I -MIBG 心脏交感神经显像中表现为心肌整体或局部放射性摄取明显减少,HMR 显著降低,呈“去神经支配”表现。

2.1 在心衰预后评估中的应用

著名的 ADMIRE-HF 研究^[13]探讨了 ^{123}I -MIBG 显像在心衰患者危险分层和预后评价方面的作用。该

研究纳入了 961 例心衰患者 (纽约心功能分级为 II 或 III 级,左室射血分数 $\leq 35\%$),平均随访 17 个月,发现在 ^{123}I -MIBG 显像 HMR ≥ 1.60 和 HMR < 1.60 的两组患者中,2 年的心血管死亡率分别为 1.8% 和 11.2%,全因死亡率分别为 3.0% 和 16.1%,预后存在显著差异 (均为 $P < 0.001$)。ADMIRE-HFX 研究^[14]延长了随访时间,进一步证实 HMR 是全因死亡或死亡等效事件的重要预测因子。还有研究^[15]采用西雅图心衰模型对患者的生存数据进行分析,认为在西雅图心衰模型中加入 HMR 能增加危险分层的合理性,有助于鉴别高风险患者。另一项研究^[16]对未进行植入型心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 治疗的患者进行前瞻性随访,观察心律失常事件的发生情况,也发现应用 ^{123}I -MIBG 显像有助于预测心衰患者心律失常事件的发生。

2.2 指导 ICD 治疗的选择

安装 ICD 可有效终止致死性心律失常,但成本高且有一定的长期并发症风险,因此需谨慎选择适宜的患者。交感神经功能障碍被认为与心律失常的发生有关,使用交感神经显像技术有助于筛选出猝死风险更高的患者,为合理的 ICD 治疗提供指导。一项纳入 116 例心衰患者的研究发现: ^{123}I -MIBG SPECT 显像缺损较大的患者在随访期内接受 ICD 治疗的概率是较小缺损患者的 13 倍^[17],证明 ^{123}I -MIBG SPECT 显像指标可作为 ICD 治疗的独立预测因子;此外,还有一项研究纳入 60 例接受 ICD 治疗后的患者,结果发现 HMR ≤ 0.9 的患者在随访期内更容易发生 ICD 放电^[18],这均证明了使用 ^{123}I -MIBG SPECT 可更好地筛选适宜 ICD 治疗的患者。

2.3 指导心脏再同步化治疗的选择

心脏再同步化治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 可改善部分心衰患者的症状,减少住院时间和致死性心律失常的发生。然而,约 1/3 接受 CRT 的患者并未从中受益。一项研究发现:CRT 效果较好的心衰患者在治疗前后 ^{11}C -HED 心肌摄取较高^[19],提示交感神经系统功能良好的心衰患者更有可能从 CRT 中受益,利用 ^{11}C -HED PET 有可能预测 CRT 的疗效,筛选出可能受益于 CRT 的患者。

2.4 心衰患者的疗效监测

利用心脏交感神经显像观察治疗前后心肌摄取放射性显像剂强度的变化,可判断交感神经支配功能是否改善或恢复。有研究^[19]利用 ^{11}C -HED PET 比较了 CRT 前后心脏交感神经活性的变化,发现 CRT 具有改善心衰患者交感神经支配功能的作用。还有研究^[20]观察到自适应伺服呼吸机治疗可显著改善心衰

患者的突触前交感神经功能,¹²³I-MIBG 显像的 HMR 和¹¹C-HED 显像的滞留指数等定量指标均有明显的提高。使用 β 受体阻滞剂卡维地洛治疗后,也发现患者心肌¹²³I-MIBG 摄取明显增加,提示心脏交感神经功能的恢复^[21]。

3 心脏交感神经显像在缺血性心脏病中的临床应用

在缺血性心脏病患者中,心肌缺血激活心脏交感传入神经,并将信息传递到大脑心血管中枢^[22],反射性激活交感神经系统,出现心率加快、血压升高和心肌收缩力增强等现象,使心肌缺血、缺氧和心绞痛加重,甚至引起快速性心律失常。此外,交感神经持续激活导致突触间隙内儿茶酚胺积聚过多,产生心脏毒性^[11]。除自身氧化产生的活性中间产物诱导氧化损伤外,还会造成 β 肾上腺素受体脱敏,使兴奋-收缩耦联机制障碍,降低正性变力反应,同时促进心肌细胞凋亡。

心肌缺血状态下,由于交感神经持续激活,同时能量供应减少,因而能量依赖的摄取机制明显减弱,在心脏交感神经显像中也表现为“去神经支配”,即心肌放射性摄取明显减少,呈现局部的放射性缺损,缺损区范围的大小反映了缺血造成的交感神经功能受损的程度^[23]。

3.1 心肌缺血的诊断

有研究^[24]对急性冠脉综合征患者同时进行^{99m}Tc-MIBI 心肌灌注显像和¹²³I-MIBG 心脏交感神经显像,对比心肌血流灌注和交感神经功能受损的范围,结果发现交感神经损伤的面积显著大于血流灌注缺损区。这一结果表明,在急性心肌缺血时,缺血可直接导致交感神经元损伤,而不是心肌坏死后才产生的神经纤维损伤,同时提示心脏交感神经元对缺血损伤比心肌细胞更为敏感。

还有类似的研究发现,轻度缺血就可能损害心脏交感神经元。静息状态下,心脏交感神经显像异常但血流灌注正常,即呈现交感神经功能/血流灌注不匹配的心肌范围越大,患者越可能在运动负荷试验中发生心绞痛^[25],并且静息状态下交感神经显像受损程度与运动负荷时血流灌注受损程度无显著差异,提示¹²³I-MIBG 心脏交感神经显像可用于预测可逆性心肌缺血,在静息状态时判断缺血风险区域。

心脏交感神经显像在诊断短暂性心肌缺血方面也有其独特的价值。当心肌缺血程度较轻时,患者胸痛症状可很快缓解,心肌血流灌注也可在短时间内逐渐恢复,但心肌还会持续存在一些异常的代谢和分子病理改变,这种现象称为“缺血记忆”^[26]。常规的心电图和血清标志物检查一般难以对既往心肌缺血作

出诊断。基于神经损伤的灵敏性和持久性^[27],心脏交感神经显像的优势得以发挥。有研究^[28]表明,¹²³I-MIBG 在心绞痛患者中诊断心肌缺血的灵敏度为 100% (常用于检测缺血记忆的¹²³I-BMIPP 灵敏度为 86%)。¹¹C-HED 在短暂性心肌缺血大鼠模型中也显示出其优良的诊断价值^[27]。心脏交感神经显像既能无创性评估短暂性心肌缺血,又能扩展心肌缺血诊断的时间窗,避免漏诊,但目前还存在诊断特异性不确定、研究较少等一些不完善的问题,其临床可行性还需进一步研究的支持。

3.2 预测缺血性心脏病发生致死性心律失常的风险

PAREPET 研究^[29]是一项前瞻性及观察性的队列研究,纳入了 204 例缺血性心脏病且左室射血分数 ≤ 35%、拟行 ICD 治疗的患者,均行¹³N-氨水 PET 心肌灌注显像、¹⁸F-FDG PET 心肌代谢显像和¹¹C-HED 心脏交感神经显像,分别判断梗死心肌、存活(冬眠)心肌和去神经支配的心肌。随访 4.1 年后的结果发现,在发生和未发生心搏骤停的两组患者中,心肌梗死和冬眠心肌的体积无明显差异;而发生心搏骤停患者的去神经支配的心肌体积以及去神经支配的存活心肌体积较大,且有统计学差异,表明二者能预测心搏骤停的发生。多因素分析显示,去神经支配的心肌体积可作为心搏骤停的一项独立预测因子。该研究还构建了心搏骤停的风险预测模型,其中包括:去神经支配的心肌体积 > 37.6%、左心室舒张末期容积指数 > 99 mL/m²、肌酐 > 131.7 μmol/L 和未接受血管紧张素抑制剂治疗这四个预测因子,当存在其中两个及以上因素时有心搏骤停的高危风险,而四个因素都不存在时则风险较低。

4 心脏交感神经显像在心脏移植中的临床应用

心脏移植过程中,外科操作切断了交感神经,导致轴突变性,神经末梢内的神经递质也很快耗竭,所以移植心脏存在交感神经去神经化^[30]。有研究对 5 例近期心脏移植的患者进行动态 PET,与健康志愿者相比,发现移植受者心脏的¹¹C-HED 的滞留显著低于正常心脏^[8],可见交感神经显像剂具有高度的神经元特异性。移植后一段时间,移植心脏会发生交感神经再支配^[31-32],从前壁基底段向心尖及外侧进展^[33],且再支配随着时间的推移而增加^[34]。试验证明,心脏神经再神经化程度与冠状动脉血流灌注的改善相关^[35],神经再支配与心脏功能的恢复也显著相关^[36],所以交感神经显像或许可在未来用于量化移植心脏的再神经化过程,无创性评价心脏功能的恢复,但其临床价值还有待深入的评估。

5 心脏交感神经显像在心律失常和心肌病中的临床应用

心房颤动(房颤)表现为心房活动不协调,心脏的自主神经系统在房颤的发生和维持中起重要作用。肺静脉隔离时对采用高频刺激定位的神经节丛进行射频导管消融可抑制房颤的复发,但高频刺激的特异性和敏感性低,具有侵袭性且耗时较长。已有试验^[37]证明¹²³I-MIBG SPECT/CT 可准确及重复性地识别经高频刺激验证的神经节丛。而且,¹²³I-MIBG 显像对房颤患者危险分层的作用也已被验证,可用于评估阵发性房颤患者的预后、导管消融房颤的预后以及房颤消融后的去神经/再神经状态的评估^[38]。同样,前文已述交感神经支配障碍也与室性心律失常的发展有关,有研究发现通过 SPECT 评估的灌注/神经支配不匹配可用于识别异常心室活动的区域^[39],有可能为心律失常底物消融提供指导。此外,在特发性扩张型心肌病患者中,也有研究发现低¹²³I-MIBG 摄取与不良预后相关^[40],提示心脏交感神经显像可能有助于对心肌病导致的心衰患者进行危险分层。

6 新型心脏交感神经显像药物的研发进展

虽然许多研究已证实心脏交感神经显像在心血管病诊疗过程中具有重要意义,但目前这一技术在国内外还远未普及。其中最重要的原因是放射性核素显像剂的供应问题,包括以下几个方面:一是放射性核素供应困难,如:¹²³I 目前在国内仅有少量生产,难以满足需要;二是放射性核素多为超短半衰期,如¹¹C 半衰期为 20 min,使用单位必须配备现场回旋加速器生产,无法实现商品化配送,因此成本很高;三是制备工艺困难,产率低,如¹⁸F-6-多巴胺。因此,必须研制更适合临床推广应用的显像药物。由于¹⁸F 半衰期相对较长(110 min),适于远程配送,因此成为新型显像药物的主要标记核素。

国外正在研究的¹⁸F-LMI1195 也是一种以 NET 为靶点的 PET 显像剂,体外细胞实验^[36]表明其具有与 NE 相似的 NET 结合能力,以及相似的 NET 介导的细胞摄取动力学。地昔帕明抑制试验在兔和非人灵长类动物中证实了与 NET 结合的特异性^[41]。在神经毒素去交感神经支配的兔模型显像中,可观察到¹⁸F-LMI1195 心脏摄取显著减少。一期临床试验研究了¹⁸F-LMI1195 在人体内的安全性、毒性、生物分布和辐射剂量^[42],证实¹⁸F-LMI1195 产生的辐射剂量与其他常用的 PET 显像剂相当,健康受试者耐受良好,且肝脏和肺的放射性清除较快,为心脏显像提供了较低的本底,且心脏图像质量良好。在一篇缺血性心脏病的病例报告^[43]中,对比了¹⁸F-LMI1195 和¹¹C-HED 的显

像,发现两种显像剂显示的去神经支配区域的范围和严重程度基本一致。从目前的研究结果看,¹⁸F-LMI1195 很有希望成为实用性更好以及利于普及推广的心脏交感神经显像药物。以上所述都是针对于突触前膜 NET 的显像药物,值得一提的是,还有一类显像药物靶向于突触后膜 β 肾上腺素受体,如¹¹C-CGP12177、¹¹C-CGP12388 和¹¹C-GB67,可用于评估突触后交感神经功能,但它们都还处于动物实验阶段。还有研究发现突触前和突触后交感神经功能成像的结果有所不同^[44],未来还有待更深入的研究。

综上所述,心脏交感神经显像是目前评价心脏交感神经功能独特的影像学技术,具有重要的临床价值。随着新型显像药物的发展,这一技术必将会更多地为临床所应用,发挥出其不可替代的作用。

参 考 文 献

- [1] Capitanio S, Nanni C, Marini C, et al. Heterogeneous response of cardiac sympathetic function to cardiac resynchronization therapy in heart failure documented by ¹¹C]-hydroxy-ephedrine and PET/CT[J]. *Nucl Med Biol*, 2015,42(11):858-863.
- [2] Nakajima K, Scholte AJHA, Nakata T, et al. Cardiac sympathetic nervous system imaging with ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine: perspectives from Japan and Europe [J]. *J Nucl Cardiol*, 2017, 24(3):952-960.
- [3] Matsumoto N, Hirayama A. Current Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare approval of cardiac single photon emission computed tomography [J]. *Ann Nucl Cardiol*, 2015, 1(1):108-109.
- [4] Nakajima K, Nakata T, Matsuo S, et al. Creation of mortality risk charts using ¹²³I meta-iodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio in patients with heart failure: 2- and 5-year risk models [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(10):1138-1145.
- [5] Wu J, Lin SF, Gallezot JD, et al. Quantitative analysis of dynamic ¹²³I-mIBG SPECT imaging data in healthy humans with a population-based metabolite correction method [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8):1226-1232.
- [6] Chen X, Kudo T, Lapa C, et al. Recent advances in radiotracers targeting norepinephrine transporter: structural development and radiolabeling improvements [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(6):851-873.
- [7] Law MP, Osman S, Davenport RJ, et al. Biodistribution and metabolism of [N-methyl-¹¹C]m-hydroxyephedrine in the rat [J]. *Nucl Med Biol*, 1997, 24(5):417-424.
- [8] Schwaiger M, Kalff V, Rosenspire K, et al. Noninvasive evaluation of sympathetic nervous system in human heart by positron emission tomography [J]. *Circulation*, 1990, 82(2):457-464.
- [9] Wu KY, Zelt JGE, Wang T, et al. Reliable quantification of myocardial sympathetic innervation and regional denervation using [¹¹C] meta-hydroxyephedrine PET [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(7):1722-1735.
- [10] Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, et al. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(12):7059-7064.
- [11] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(19):1747-1762.
- [12] Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure [J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(1):33-45, vii.

- [13] Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(20):2212-2221.
- [14] Narula J, Gerson M, Thomas CS, et al. ¹²³I-MIBG imaging for prediction of mortality and potentially fatal events in heart failure: the ADMIRE-HFX study [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(7):1011-1018.
- [15] Ketchum ES, Jacobson AF, Caldwell JH, et al. Selective improvement in Seattle Heart Failure Model risk stratification using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging [J]. *J Nucl Cardiol*, 2012, 19(5):1007-1016.
- [16] Al Badarin FJ, Wimmer AP, Kennedy KF, et al. The utility of ADMIRE-HF risk score in predicting serious arrhythmic events in heart failure patients: incremental prognostic benefit of cardiac 123I-MIBG scintigraphy [J]. *J Nucl Cardiol*, 2014, 21(4):756-762; quiz 753-755, 763-765.
- [17] Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(24):2769-2777.
- [18] Nishisato K, Hashimoto A, Nakata T, et al. Impaired cardiac sympathetic innervation and myocardial perfusion are related to lethal arrhythmia: quantification of cardiac tracers in patients with ICDs [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(8):1241-1249.
- [19] Martignani C, Diemberger I, Nanni C, et al. Cardiac resynchronization therapy and cardiac sympathetic function [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(8):792-799.
- [20] Tokuda Y, Sakakibara M, Yoshinaga K, et al. Early therapeutic effects of adaptive servo-ventilation on cardiac sympathetic nervous function in patients with heart failure evaluated using a combination of ¹¹C-HED PET and ¹²³I-MIBG SPECT [J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(4):1079-1089.
- [21] Cohen-Solal A, Rouzet F, Berdeaux A, et al. Effects of carvedilol on myocardial sympathetic innervation in patients with chronic heart failure [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(11):1796-1803.
- [22] Longhurst JC, Tjen-A-Looi SC, Fu LW. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 940:74-95.
- [23] Travin MI. Current clinical applications and next steps for cardiac innervation imaging [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(1):1.
- [24] Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2000, 101(22):2579-2585.
- [25] Estorch M, Narula J, Flotats A, et al. Concordance between rest MIBG and exercise tetrofosmin defects: possible use of rest MIBG imaging as a marker of reversible ischaemia [J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(5):614-619.
- [26] Aras O, Dilsizian V. Targeting ischemic memory [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, 18(1):46-51.
- [27] Werner RA, Maya Y, Rischpler C, et al. Sympathetic nerve damage and restoration after ischemia-reperfusion injury as assessed by ¹¹C-hydroxyephedrine [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 43(2):312-318.
- [28] Watanabe K, Takahashi T, Miyajima S, et al. Myocardial sympathetic denervation, fatty acid metabolism, and left ventricular wall motion in vasospastic angina [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(11):1476-1481.
- [29] Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ Jr, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(2):141-149.
- [30] Wharton J, Polak JM, Gordon L, et al. Immunohistochemical demonstration of human cardiac innervation before and after transplantation [J]. *Circ Res*, 1990, 66(4):900-912.
- [31] Kaye DM, Esler M, Kingwell B, et al. Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans [J]. *Circulation*, 1993, 88(3):1110-1118.
- [32] Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, et al. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans [J]. *Circulation*, 1991, 83(4):1210-1220.
- [33] Schwaiger M, Hutchins GD, Kalf V, et al. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography [J]. *J Clin Invest*, 1991, 87(5):1681-1690.
- [34] Estorch M, Campreciós M, Flotats A, et al. Sympathetic reinnervation of cardiac allografts evaluated by ¹²³I-MIBG imaging [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(6):911-916.
- [35] di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(17):1208-1215.
- [36] Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, et al. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(10):731-738.
- [37] Stürup J, Gregg S, Baavour R, et al. Hybrid solid-state SPECT/CT left atrial innervation imaging for identification of left atrial ganglionated plexi: technique and validation in patients with atrial fibrillation [J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(6):1939-1950.
- [38] Teresińska A. I-123-MIBG cardiac innervation imaging in patients with atrial fibrillation [J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(6):1951-1954.
- [39] Gimelli A, Menichetti F, Soldati E, et al. Predictors of ventricular ablation's success: viability, innervation, or mismatch? [J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(1):175-183.
- [40] Merlet P, Benvenuti C, Moyse D, et al. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(6):917-923.
- [41] Yu M, Bozek J, Lamoy M, et al. Evaluation of LMI1195, a novel 18F-labeled cardiac neuronal PET imaging agent, in cells and animal models [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(4):435-443.
- [42] Sinusas AJ, Lazewatsky J, Brunetti J, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of LMI1195: first-in-human study of a novel 18F-labeled tracer for imaging myocardial innervation [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9):1445-1451.
- [43] Zelt JGE, Mielniczuk LM, Orlandi C, et al. PET imaging of sympathetic innervation with [¹⁸F]flurobenguan vs [¹¹C]mHED in a patient with ischemic cardiomyopathy [J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(6):2151-2153.
- [44] Caldwell JH, Link JM, Levy WC, et al. Evidence for pre- to postsynaptic mismatch of the cardiac sympathetic nervous system in ischemic congestive heart failure [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(2):234-241.

收稿日期:2022-09-12