

PET/CT 对冠心病易损斑块和存活心肌的早期识别价值

张仙玉^{1,2} 毛敏² 左中²

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】 作为分子影像技术的重要组成部分, 正电子发射计算机断层显像仪具有其他传统成像手段无法比拟的高灵敏度和高特异性, 可将冠状动脉粥样硬化易损斑块的早期病理生理改变和存活心肌的细胞状态可视化, 为冠心病的早期防治进展带来全新的意义。现就正电子发射计算机断层显像仪对冠心病易损斑块和存活心肌的早期识别价值予以综合阐述。

【关键词】 正电子发射计算机断层显像仪; 冠心病; 不稳定斑块; 存活心肌

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.013

Value of PET/CT in Early Identification of Unstable Plaques and Viable Myocardium in Coronary Heart Disease

ZHANG Xianyu^{1,2}, MAO Min², ZUO Zhong²

(1. Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 As an important part of molecular imaging technology, positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) has higher sensitivity and specificity than other traditional imaging methods. PET/CT can visualize the early pathophysiological changes of coronary atherosclerosis vulnerable plaques and the cell status of viable myocardium, and bring new significance to the progress of early prevention and treatment of coronary heart disease. This review focuses on the value of PET/CT in early identification of unstable plaques and viable myocardium in coronary heart disease.

【Key words】 Positron emission tomography and computed tomography; Coronary heart disease; Unstable plaque; Viable myocardium

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的危害居心血管疾病首位, 冠状动脉粥样硬化不稳定斑块的破裂是触发潜在致命性心肌缺血事件的关键^[1]。同时, 冠状动脉长期缺血缺氧进行适应性调节的存活心肌, 经常不被及时识别而导致不可逆性坏死和心功能永久性损害^[2]。所以, 在分子和细胞水平阶段, 对冠心病易损斑块和可逆性心肌损伤进行早期筛查, 将有助于临床治疗策略的选择和及时干预, 以阻止冠心病的不断进展并预防心肌梗死和心力衰竭等主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生。近年来, 正电子发射计算机断层显像仪(positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)利用人体内放射性示踪剂的分布, 实现对易损斑块病理学行为的分子成像, 提供相应节段心肌细胞的存活性、存活数量和缺血部位等信息^[3]。随着PET/CT技术的不断推陈出新, 将在冠心病的早期识

别、早期诊断和早期治疗中发挥越来越重要的作用。

1 PET/CT 对冠状动脉疾病显像的原理及示踪剂

1.1 对冠状动脉疾病的显像原理

PET/CT 是用于检测冠状动脉疾病的高级混合成像, 将正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)的分子水平显像与CT提供的精细解剖结构和准确的三维定位进行优势互补。这项技术利用正电子放射性核素标记的相关代谢底物作为显像剂, 显像剂在人体内随着血液循环以特异性或非特异性方式聚集于心脏血管或心肌细胞内, 这使得冠心病中很多潜在的早期隐匿性病变——炎性细胞、早期微钙化灶和存活心肌等得以标记^[4]。冠心病早期病变靶点分别对应各自较为特定的放射性核素探针, 这些高亲和力的探针不断被摄取和积累于病变部位, 从而实现了PET/CT定量成像、定性分析和精准定位的无创检测。

基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2019jcyj-msxmX0433)

通信作者: 左中, E-mail: zzuocq@hotmail.com

1.2 用于评估冠心病的显像剂

1.2.1 [^{18}F]-氟代脱氧葡萄糖

作为一种与葡萄糖结构类似的放射性标记物, [^{18}F]-氟代脱氧葡萄糖 ([^{18}F]-fluorodeoxyglucose, [^{18}F]-FDG) 已成为全球使用最广泛的 PET 示踪剂, 在心脏病学中已被确立为评估心肌活力的示踪剂。该示踪剂与葡萄糖竞争转运蛋白而进入心肌细胞, 在细胞内被己糖激酶磷酸化后形成的 [^{18}F]-FDG-6-P 不能通过糖酵解而被进一步分解代谢, 因此在心肌细胞内不断聚集和累积。在狭窄的冠状动脉长期低灌注和慢性缺氧的情况下, 相应节段的心肌细胞为防止坏死, 会降低收缩功能, 上调以葡萄糖作为最佳能源底物的无氧糖酵解途径, 这类心肌细胞 (即存活心肌) 形成的“血流低灌注—[^{18}F]-FDG 高摄取”可作为局部心肌存活的标志; 而当心肌细胞坏死形成瘢痕组织时, 代谢活动停止且不再摄取 [^{18}F]-FDG, 此时与“血流低灌注—[^{18}F]-FDG 低摄取”相匹配^[5-6]。

研究表明, 炎症反应的活性与巨噬细胞的葡萄糖代谢水平密切相关, 作为葡萄糖类似物的 [^{18}F]-FDG 示踪剂可用于巨噬细胞或其他炎性细胞的显像^[7]。冠状动脉粥样硬化是一类有炎性细胞大量浸润的慢性血管炎症反应, 其中, 巨噬细胞位于易破裂的斑块区域, 促使冠心病向 MACE 不断进展^[8]。因此, [^{18}F]-FDG PET/CT 对炎症细胞的显影, 能量化冠状动脉炎症程度和斑块易损性, 并预测未来 MACE 的发生。[^{18}F]-FDG 不具有组织或细胞特异性, 不稳定斑块中的炎性细胞和处于慢性缺氧或长期低灌注的邻近心肌均可大量摄取 [^{18}F]-FDG, 这使得冠状动脉炎性斑块与背景心肌难以区分, 妨碍冠状动脉炎性斑块信号的量化^[9]。[^{18}F]-FDG PET/CT 对炎性细胞成像前, 使用高脂和低碳水化合物饮食可部分抑制心肌摄取 [^{18}F]-FDG, 但依然不能排除背景心肌带来的信号干扰, 迫切需研制出更为特异的新型示踪剂以完善炎症斑块的显影。

1.2.2 ^{68}Ga -DOTATATE

动脉粥样硬化斑块的形成是促炎和抗炎过程的动态平衡, M_1 型巨噬细胞主要浸润薄纤维帽的易破裂区域, 因此, M_1 和 M_2 型巨噬细胞间的极化趋势对斑块不稳定性进展可产生重大影响^[10]。生长抑素 2 型受体 (somatostatin receptor type 2, SSTR2) 只表达于动脉粥样硬化中被激活的 M_1 型巨噬细胞, 是动脉粥样硬化炎症的新型标志物。在一项前瞻性研究中, Tarkin 等^[11] 对有动脉粥样硬化斑块的患者行 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 检查, 同时测量被切除斑块中 SSTR2 mRNA 的表达水平, 结果发现: ^{68}Ga -DOTATATE

PET/CT 的信号强弱与 SSTR2 mRNA 水平呈正相关 ($r=0.89, P<0.05$); 同时对 42 例心血管疾病患者行 PET/CT 检查, 与 [^{18}F]-FDG 相比, SSTR2 特异性结合的新型示踪剂—— ^{68}Ga -DOTATATE 对非钙化斑块和点状斑块等高风险冠状动脉病变具有良好的诊断准确性 (0.86 vs 0.76, $P<0.05$)。 ^{68}Ga -DOTATATE 可为冠状动脉不稳定斑块中炎症细胞提供更出色的分子成像, 能更好地区分出低危和高危的冠状动脉病变, 将协助临床医师为高危患者针对性地定制出个体化的临床防治策略。

1.2.3 氟-18-氟化钠

在分子水平上, 氟-18-氟化钠 (Na^{18}F) 与血管钙化的主要成份——羟基磷灰石晶体发生离子交换, 并聚集在钙化组织中作为冠心病钙化灶的直观反应。与只有外层羟基磷灰石晶体摄取 Na^{18}F 且使斑块稳定性加强的宏观钙化灶 ($>50\ \mu\text{m}$) 不同, 早期微钙化灶 ($<50\ \mu\text{m}$) 具有更大的有效摄取面积且钙化内部对该显像剂的摄取不存在阻碍^[9]。Irkle 等^[12] 利用电子探针 X 射线显微分析也有类似的发现, 微钙化灶上的氟化物吸附量显著高于宏观钙化 (0.59 ± 0.23 vs $0.37\pm0.15, P<0.02$)。早期微钙化灶会增加斑块薄纤维帽表面的机械应力, 使其易产生微裂缝而导致斑块破裂和冠状动脉血栓栓塞。冠状动脉对 Na^{18}F 的高摄取提示早期活动性微钙化灶的存在, 采用 Na^{18}F PET/CT 精确且重复地测量 Na^{18}F 活动度, 有利于不稳定斑块的早期识别和冠心病危险分层的完善^[13-15]。

Na^{18}F 是一种高度特异和敏感的示踪剂, 对有持续活性的分子微钙化具有高度亲和力, 不被心肌细胞摄取, 背景干扰信号较小, 组织清除更彻底, 对高风险易损斑块的精准定位和定性显著优于广泛使用的 [^{18}F]-FDG, 将成为冠状动脉分子成像最有前景的放射性示踪剂^[16]。

2 PET/CT 对冠心病不稳定斑块的早期识别与诊断

冠状动脉粥样硬化不稳定斑块以薄纤维帽中巨噬细胞大量浸润、早期微钙化和大量坏死核心等作为特异性病理特征和易损标志^[17]。利用相应的特定显像剂可量化巨噬细胞浸润程度、炎症斑块活动性以及定位检测微钙化灶等, 这为 PET/CT 深入探究动脉粥样硬化斑块潜在破裂的病理生理机制提供了研究基础。

2.1 炎症斑块

从冠状动脉粥样硬化的早期血管内皮细胞损伤到发生易损斑块破裂的继发病变, 炎症细胞参与了动脉粥样硬化的每个阶段。其中, 巨噬细胞在增加易损斑块破裂风险中发挥着核心作用^[18]。一项对 309 例

未患有心血管疾病且已接受 [^{18}F]-FDG PET/CT 检查的老年人进行约 4 年随访的观察研究显示, [^{18}F]-FDG 高信号提示存在动脉炎症的受试者更易发生冠心病等心血管不良事件($P=0.001$)^[19]。同时,非侵入性 [^{18}F]-FDG PET/CT 提供的形态学和生物学信息便于分析心血管危险因素和血管壁炎症对动脉粥样硬化进展的影响,随着新示踪剂的不断研发,将不断提高 PET/CT 检测斑块炎症的敏感能力^[20]。

2.2 早期微钙化灶

早期微钙化灶是对血管慢性炎症反应的应答改变,是冠状动脉粥样硬化加速发展的指标,是不稳定斑块的病理改变之一^[21]。静态反映冠状动脉粥样硬化负荷的冠状动脉钙化评分,虽与 MACE 和心血管疾病死亡率有一定相关性,但不能反映早期微钙化灶活性和斑块不稳定性^[22]。大多数斑块破裂事件发生于冠状动脉非阻塞部位,冠状动脉 CT 造影对斑块破裂预测性较差^[23]。血管内超声和光学相干断层成像尽管具有良好的组织相关性,可识别出易损斑块的薄纤维帽、斑块侵蚀和巨噬细胞浸润程度等组织病理学特征,但这两种侵入性检查定义的不稳定斑块很少引起临床事件,因此,其临床检测和治疗指导存在一定的局限性^[3,24]。

易损斑块破裂的可能性与冠状动脉狭窄的严重程度不成比例,但 Na^{18}F 作为体内不稳定斑块中早期微钙化灶的标志物,其摄取率与心血管疾病的发生风险呈正相关,可为冠心病患者未来发生致死性或非致死性 MACE 风险提供强有力的独立预测^[25]。在一项前瞻性观察研究中,Kwiecinski 等^[26]对 293 例患有冠状动脉疾病的患者进行 Na^{18}F PET/CT 扫描和 42 个月的随访观察,结果表明,20 例致死性或非致死性心肌梗死事件只出现在冠状动脉 Na^{18}F 摄取量增加或冠状动脉微钙化活性 (coronary microcalcification activity, CMA) >0 的 203 例患者中,余下 90 例 CMA $=0$ 的患者无心肌梗死事件发生,CMA >1.56 的患者发生致死性或非致死性心肌梗死事件的风险升高 7 倍以上($P=0.003$)。此外,一项对 89 例健康成年人行 Na^{18}F PET/CT 检查的研究表明,冠状动脉 Na^{18}F 摄入量最高人群的 10 年心血管疾病发生风险分数是摄入量最低者的 2.4 倍(8.0% vs 3.3%, $P<0.001$)^[27]。 Na^{18}F PET/CT 在筛选冠心病易感人群方面显示出广阔的前景,为冠心病高危人群早期采取二级预防措施提供了更明确的临床指导。

3 PET/CT 对冠心病存活心肌的及时检测

当冠状动脉发生短暂而严重的缺血缺氧时,心肌细胞出现顿抑,而冬眠心肌是冠状动脉长期血流受限

或反复心肌缺血的结果。心肌顿抑和冬眠心肌收缩能力均下降,但及时恢复正常血流灌注后两种心肌的收缩功能均可逐步恢复,逆转心室功能,改善患者预后,因此,二者都属于存活心肌^[28]。是否存在存活心肌是临床上决定对缺血性心力衰竭患者是否行血运重建的关键。因此,对心肌细胞活性的及时检测至关重要。

目前,评估存活心肌的方法有 [^{18}F]-FDG PET/CT、单光子发射计算机断层成像/心肌灌注显像 (SPECT/MPI) 以及正电子发射计算机断层显像仪/磁共振成像 (PET/MRI) 等多种方法,其中, [^{18}F]-FDG PET/CT 是被国际公认的检测存活心肌的“金标准”。SPECT/MPI 常用于评估存活心肌,但 SPECT/MPI 的定量精度受到散射和衰减等物理过程以及空间分辨率、灵敏度和重建方法等成像特征的影响^[29]。一项对比研究结果表明,PET/CT 检测缺血性心肌病的敏感度和精度分别为 81% 和 85%,而 SPECT 为 57% 和 77%,PET/CT 对评估心肌生存能力具有更高的诊断价值^[30]。PET/MRI 也可区分瘢痕心肌和功能失调的存活心肌,由于较低的辐射暴露以及对心脏和呼吸运动所造成伪影的良好矫正,它被认为可替代 PET/CT,但这项混合成像技术的复杂性和操作难度远大于 PET/CT,限制了其临床应用^[31]。

对已患有冠心病或高风险患者,使用 [^{18}F]-FDG PET/CT 检测后及时予以相应药物治疗或行血运重建,可早期逆转心肌缺血,预防心肌坏死,以防止瘢痕组织形成并减少心脏功能的丧失。 [^{18}F]-FDG PET/CT 检测评估存活心肌占左心室比例 $<7\%$ 时,血运重建和药物治疗之间的 MACE 发生率和死亡率不具有差异;当存活心肌不存在时,行血管重建术反而使患者存活率更低^[32]。因此,使用 [^{18}F]-FDG PET/CT 对存活心肌进行准确的定性和定量分析,是患者择优选择有利治疗方案的关键。

4 小结与展望

PET/CT 显像技术可无创性地检测高危斑块和存活心肌,使冠状动脉粥样硬化的高危病理生理改变得到前瞻性的识别和早期诊断。由于缺乏在患者治疗和疗效管理中确切作用的前瞻性试验,该显像技术尚未得到广泛使用。笔者深信随着分子影像学技术的不断开拓发展及其可靠性的提高,尤其是示踪剂的改良,PET/CT 将从科学研究工具转变成为完善患者风险分层和指导个性化治疗的临床工具,使冠心病或具有冠心病高危因素的患者获得更精准的医学治疗和明显的预后改善。

参 考 文 献

- [1] McKenney-Drake ML, Moghbel MC, Paydary K, et al. ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG as molecular probes in the evaluation of atherosclerosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(12): 2190-2200.
- [2] Kloner RA. Stunned and hibernating myocardium; where are we nearly 4 decades later?[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3): e015502.
- [3] Andrews JPM, Fayad ZA, Dweck MR. New methods to image unstable atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272: 118-128.
- [4] Davidson CQ, Phenix CP, Tai TC, et al. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 8(3): 200-227.
- [5] Yap ML, Peter K. Molecular positron emission tomography in cardiac ischemia/reperfusion[J]. *Circ Res*, 2019, 124(6): 827-829.
- [6] Jamel A, Ebid M, Ahmed AM, et al. The role of myocardial viability in contemporary cardiac practice[J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(4): 401-413.
- [7] Koelwyn GJ, Corr EM, Erbay E, et al. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 526-537.
- [8] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20-33.
- [9] Joseph P, Tawakol A. Imaging atherosclerosis with positron emission tomography[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2974-2980.
- [10] MacAskill MG, Newby DE, Tavares AAS. Frontiers in positron emission tomography imaging of the vulnerable atherosclerotic plaque[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(14): 1952-1962.
- [11] Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by ^{68}Ga -DOTATATE PET compared to ^{18}F -FDG PET imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1774-1791.
- [12] Irkle A, Vesey AT, Lewis DY, et al. Identifying active vascular microcalcification by (^{18}F) -sodium fluoride positron emission tomography[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7495.
- [13] Tzolos E, Dweck MR. ^{18}F -sodium fluoride (^{18}F -NaF) for imaging microcalcification activity in the cardiovascular system[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): 1620-1626.
- [14] Bing R, Loganath K, Adamson P, et al. Non-invasive imaging of high-risk coronary plaque: the role of computed tomography and positron emission tomography[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1113): 20190740.
- [15] Strauss HW, Nakahara T, Narula N, et al. Vascular calcification: the evolving relationship of vascular calcification to major acute coronary events[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(9): 1207-1212.
- [16] Moss AJ, Doris MK, Andrews JPM, et al. Molecular coronary plaque imaging using ^{18}F -fluoride[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(8): e00857.
- [17] Yonetsu T, Jang IK. Advances in intravascular imaging; new insights into the vulnerable plaque from imaging studies[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(1): 1-15.
- [18] Kavurma MM, Rayner KJ, Karunakaran D. The walking dead: macrophage inflammation and death in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(2): 91-98.
- [19] Iwatsuka R, Matsue Y, Yonetsu T, et al. Arterial inflammation measured by ^{18}F -FDG-PET-CT to predict coronary events in older subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 49-54.
- [20] Hetterich H, Rominger A, Walter L, et al. Natural history of atherosclerotic disease progression as assessed by (^{18}F) -FDG PET/CT[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32(1): 49-59.
- [21] Nakahara T, Dweck MR, Narula N. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(5): 582-593.
- [22] Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4): 434-447.
- [23] Strauss HW, Nakahara T, Narula N, et al. Vascular calcification: the evolving relationship of vascular calcification to major acute coronary events[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(9): 1207-1212.
- [24] Wang X, Matsumura M, Mintz GS, et al. In vivo calcium detection by comparing optical coherence tomography, intravascular ultrasound, and angiography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): 869-879.
- [25] Højlund-Carsen PF, Sturek M, Alavi A, et al. Atherosclerosis imaging with ^{18}F -sodium fluoride PET: state-of-the-art review[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1538-1551.
- [26] Kwiecinski J, Tzolos E, Adamson PD, et al. Coronary ^{18}F -sodium fluoride uptake predicts outcomes in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(24): 3061-3074.
- [27] Blomberg BA, Thomassen A, de Jong PA, et al. Coronary fluorine-18-sodium fluoride uptake is increased in healthy adults with an unfavorable cardiovascular risk profile: results from the CAMONA study[J]. *Nucl Med Commun*, 2017, 38(11): 1007-1014.
- [28] Kazakauskaitė E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Rumbinaitė E, et al. Positron emission tomography in the diagnosis and management of coronary artery disease[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2018, 54(3): 47.
- [29] Tantawy HM, Abdelhafez YG, Helal NL, et al. Variation of contrast values for myocardial perfusion imaging in single-photon emission computed tomography/computed tomography hybrid systems with different correction methods[J]. *J Clin Imaging Sci*, 2020, 10: 58.
- [30] Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(10): 1100-1107.
- [31] Lau JMC, Raptis DA, Laforest R, et al. Cardiac positron emission tomography-magnetic resonance imaging: current status and future directions[J]. *J Thorac Imaging*, 2018, 33(3): 139-146.
- [32] Khalaf S, Chamsi-Pasha M, Al-Mallah MH. Assessment of myocardial viability by PET[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(5): 466-472.

收稿日期: 2021-01-27