

^{99m}Tc -焦磷酸盐单光子显像:心脏淀粉样变分型诊断的新应用进展

孙晓昕¹ 方伟¹ 张宇辉²

(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衰中心, 北京 100037)

【摘要】 心脏淀粉样变临床常见病理类型为免疫球蛋白轻链型和甲状腺素转运蛋白相关型。两种不同类型心脏淀粉样变血清标志物、治疗方法和预后存在很大差异, 早期诊断和鉴别心脏淀粉样变及分型是临床迫切需要的。 ^{99m}Tc -焦磷酸盐是一种骨显像剂, 最近的研究显示其在心脏淀粉样变的分型诊断中起到了重要作用, 现对 ^{99m}Tc -焦磷酸盐在心脏淀粉样变分型诊断中的认识、视觉评级和半定量评分标准的建立以及在临床的应用进展进行综述。

【关键词】 心脏淀粉样变; ^{99m}Tc -焦磷酸盐; 单光子; 放射性核素显像

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.01.006

^{99m}Tc -Pyrophosphate Scintigraphy: New Application in Diagnosis and Classification of Cardiac Amyloidosis

SUN Xiaoxin¹, FANG Wei¹, ZHANG Yuhui²

(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. Heart Failure Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 The immunoglobulin light chain type and transthyretin-related type are the two main clinical pathological types of cardiac amyloidosis (CA). There are great differences in serum markers, treatment methods and prognosis between the two different types of CA. Early diagnosis and differentiation of CA are urgently needed. ^{99m}Tc -pyrophosphate is a bone imaging agent. Recent studies have shown that it plays an important role in the classification of CA. This paper reviews the recognition of ^{99m}Tc -pyrophosphate in the classification diagnosis of CA, the visual grading evaluation and semi quantitative scoring standards, and the progress of its clinical application.

【Key words】 Cardiac amyloidosis; ^{99m}Tc -pyrophosphate; Single-photon; Radionuclide imaging

心脏淀粉样变 (cardiac amyloidosis, CA) 是由于不同前体蛋白异常折叠沉积于心肌细胞间质中导致的疾病^[1-2], 伴有心功能受损及心电传导异常。临床常见病理类型为免疫球蛋白轻链型 CA (light chain CA, AL-CA) 和甲状腺素转运蛋白相关 CA (transthyretin-related CA, ATTR-CA), 前者多为肿瘤和感染等导致的多脏器淀粉样变 (其中包括心脏), 常伴有血轻链蛋白升高; 后者是由于肝脏正常合成的甲状腺素转运蛋白解离成单体并错误折叠后沉积于心肌细胞间质所导致的浸润性病变, 根据形成原因不同, 可分为家族性突变型甲状腺素转运蛋白淀粉样变 (mutated transthyretin amyloidosis, ATTRm) 和老年性野生型甲状腺素转运蛋白淀粉样变 (wild-type transthyretin

amyloidosis, ATTRwt)^[3]。AL-CA 和 ATTR-CA 患者血清标志物、治疗方法和预后存在很大差异。AL 预后极差, 未经治疗的患者中位生存期不超过 6 个月, 主要治疗方法为化疗; 甲状腺素转运蛋白淀粉样变 (transthyretin amyloidosis, ATTR) 累及心脏相对较多, ATTRwt CA 在老年人中的发病率为 20%~30%, 中位生存期为 43~75 个月^[4], 可采用药物和外科 (肝移植) 等方法治疗^[5-6], 阻断或延缓淀粉样物质的沉积。欧美国家从 20 世纪 90 年代开展对 ATTR-CA 诊断和治疗的研究, 随着对 ATTR-CA 病理生理学认识的提高以及几种有效药物的问世, 开创了一个令人兴奋的新时代。氯苯唑酸^[7]与甲状腺素转运蛋白结合后可减少四聚体解离, 显著降低全因死亡率和心血管相关住

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费项目 (2022-GSP-GG-9)

通信作者: 孙晓昕, E-mail: sunxiaoxindoc@sina.com; 张宇辉, E-mail: yuhuizhangjoy@163.com

院率。2019 年 5 月,氯苯唑酸成为美国食品和药物管理局批准的第一个专门针对 ATTR-CA 的药物。尽管这些疗法可防止疾病的进一步进展,但它们逆转表型的能力尚未得到很好的证实,因此早期诊断非常重要。鉴于不同类型 CA 的治疗和预后差距如此显著,早期诊断和鉴别 CA 及分型是临床迫切需要的。现对^{99m}Tc-焦磷酸盐(^{99m}Tc-pyrophosphate, ^{99m}Tc-PYP)在 CA 分型诊断中的认识和进展进行综述。

1 CA 的无创性诊断方法

临床使用的无创性诊断 CA 类型的方法包括心电图、超声心动图、心脏磁共振和核素显像等^[8]。

CA 的心电图常表现为心电图上的弥漫性低电压,不敏感(<30%)并随着疾病的进展而表现出来。因此,低电压具有特异性和预后性,但对早期识别无帮助^[9]。“假心梗”,即既往无心肌梗死或室壁运动异常的病理性 Q 波/QS 波,是一种更敏感的心电图表现,存在于 70% 的 CA 患者中^[9]。另外,还可见束支传导阻滞、电轴偏离异常、心房颤动和房室传导阻滞等,但无法对疾病进行定性和分型诊断。

超声心动图显示,淀粉样蛋白会导致心室增厚(左心室壁厚度 ≥ 12 mm)、左心房扩大和舒张功能障碍(减速时间过长、舒张早期二尖瓣血流峰值速度低或组织多普勒二尖瓣环运动速度低,以及舒张早期二尖瓣血流速度与舒张早期二尖瓣环运动速度的比值升高)^[10-11]。其他发现包括瓣膜和房间隔增厚,整体纵向应变减低但心尖保留^[12],以及减少二尖瓣环平面收缩偏移^[13]。淀粉样蛋白的回声性可能导致心肌出现斑点状外观,尽管这种发现的特异性在谐波成像中较低。疾病初期,射血分数通常正常,这是因为虽然每搏输出量下降,但舒张末期容积也会伴随着下降,因此射血分数值得以保留。然而随着病程进展会出现血压下降。一种新的应变容积参数,即心肌收缩分数(MCF), $MCF = LVSF / LVMV \times 100\%$ (LVSF 为左心室每搏输出量,LVMV 为左心室心肌容积),MCF 将心肌容积与每搏输出量联系起来,从而揭露出被射血分数保留所掩盖的心肌缩短异常^[14]。事实上,无论在 AL-CA^[15]还是 ATTR-CA^[16]中,MCF 的明显降低与死亡率的相关性都比射血分数更强,但超声心动图不能用于 CA 分型的诊断。

心脏磁共振可评估心脏功能和结构,心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)成像可以诊断 CA,左心室和左心房的 LGE 是 CA 的特征性改变,通常要早于超声心动图的特征图像,从心内膜下逐渐发展为透壁性 LGE,有研究认为 AL 多表现为弥漫性心内膜下 LGE,而 ATTR 中透壁 LGE 更多见^[17]。 T_1 定

量成像是近年来发展起来的一种新技术,Fontana 等^[17]的研究发现 ATTR 患者的 T_1 值明显高于肥厚型心肌病和正常对照组,但不如 AL 患者的高。心脏磁共振不能可靠地区分 AL-CA 和 ATTR-CA。此外,心脏磁共振测量细胞外体积正在成为一种潜在的评估方法,用于跟踪 CA 随病情的进展和对治疗的反应。

2 CA 的分型诊断

以前 ATTR-CA 的明确诊断通常需用刚果红进行心内膜心肌活检染色阳性,并通过免疫组织化学或质谱法对 ATTR 进行确认测试。心内膜心肌活检具有高度的敏感性和特异性(每种都接近 100%),被认为是诊断的金标准。然而,鉴于其侵入性,只有在明显怀疑 CA 时才进行活检。此外病理结果的解读需特定的专业知识。因此诊断常被大大延迟。最近核素显像作为一种非侵入性诊断方法出现,在排除了单克隆免疫球蛋白血症的情况下,对诊断 ATTR-CA 的敏感性为 92%,特异性为 95%^[18-20]。美国使用放射性示踪剂^{99m}Tc-PYP,其他国家多使用^{99m}Tc-双羟基双磷酸盐(dicarboxypropane diphosphonate, DPD)或^{99m}Tc-羟亚甲二磷酸盐(hydroxymethylene diphosphonate, HMDP),这三种示踪剂在 CA 分型诊断中的敏感性和特异性基本一致,各个国家使用不同示踪剂的主要原因与每个国家法律批准使用的放射性示踪剂许可有关。

心脏影像学提示 CA 结合心外组织中免疫球蛋白轻链淀粉样蛋白的活检病理诊断,通常足以确定 AL-CA 诊断,脂肪垫活检的敏感性最多为 80%^[21-22],因此,当临床高度怀疑但脂肪垫活检为阴性时,应考虑进行心内膜心肌活检或受累器官的活检。实验室测试必须包括血清和尿蛋白免疫固定电泳以及 Kappa 和 Lambda 血清游离轻链。综合所有这些检测,对于诊断单克隆浆细胞恶病质导致的 AL-CA 的敏感性为 99%^[23]。血清游离轻链、血和尿免疫固定电泳这三项检查均为阴性,可排除 AL-CA,但阳性并不能确定是 AL-CA,因为有 20%~40% 的 ATTR-CA 患者也存在单克隆免疫球蛋白血症。游离轻链由肾小球滤过排泄,肾功能不全会使其血清浓度和比值升高。合并单克隆免疫球蛋白血症或者由于肾功能不全导致血清游离轻链升高的 ATTR-CA 患者可能被误诊为 AL-CA,进一步混淆了诊断^[24-25]。这种情况下^{99m}Tc-PYP 核素显像不足以诊断,需要活检。

由于 ATTR-CA 的特效治疗药物引入国内较晚,中国国家药品监督管理局于 2020 年 10 月批准氯苯唑酸软胶囊用于治疗 ATTR-CA,且 2019 年中国才开展^{99m}Tc-PYP SPECT 心脏淀粉样物质显像^[26]。近几年,中国临床医师才对此病逐渐有所认识并重视,并于

2021 年 4 月发布了相关的专家共识^[27]。目前已有的专家共识均认为^{99m}Tc-PYP SPECT 心脏显像与血轻链蛋白检测联合使用时,诊断灵敏度和准确性高,诊断效能甚至可与心内膜心肌活检结果媲美,在 ATTR-CA 诊断与分型中发挥关键作用。

3 ^{99m}Tc-PYP 单光子显像在 CA 分型中的应用

^{99m}Tc 标记的膦酸盐衍生物常用于骨显像,国外单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT) 相关 ATTR-CA 分型研究所用的显像剂包括 ^{99m}Tc-PYP、^{99m}Tc-DPD 或 ^{99m}Tc-HMDP; 而中国广泛使用的骨显像剂为 ^{99m}Tc-亚甲基二膦酸盐 (methylene diphosphonate, MDP), 但国外学者认为 ^{99m}Tc-MDP 对于 CA 诊断的灵敏度和特异性不如前面三者^[28], 具体原因不详。^{99m}Tc-PYP 用于诊断 ATTR 时, 注射后 1~3 h 获得胸部或全身平面图像以及 SPECT 断层图像, 并使用两种方法之一解释其结果, 评价方式包括视觉分析和半定量分析。Perugini 视觉评级^[28]与肋骨相比, 对心肌中的放射性示踪剂摄取进行分级。肋骨摄取正常而心肌无摄取为 0 级, 小于、等于和大于肋骨摄取的心肌摄取分别记为 1、2 和 3 级, 2~3 级诊断为 ATTR-CA。半定量评分, 在心脏 (H) 勾画圆形感兴趣区域与对侧肺 (CL) 镜像感兴趣区域进行比较, H/CL 比值 ≥ 1.5 也可诊断 ATTR-CA^[19]。

Perugini 等^[28]使用 ^{99m}Tc-DPD 骨闪烁显像观察已超声证实为 CA 的患者, ATTR 组 ($n=15$) 和 AL 组 ($n=10$) 的左心室质量和肾功能相当。用视觉评级方法评价心肌对示踪剂的摄取: 0 级, 心脏摄取缺失和骨摄取正常; 1 级, 轻度心脏摄取, 低于骨摄取; 2 级, 中度心脏摄取伴骨摄取减弱; 3 级, 高度心脏摄取, 无骨摄取。同时用心脏与全身 (WB) 感兴趣区域的摄取比值 (H/WB) 作为半定量评价指标。使用基因分型和免疫组织化学结果为参考标准, ^{99m}Tc-DPD 闪烁显像区分 ATTR 和 AL 的准确性为 100%。值得关注的是, 该研究中所有存在 ^{99m}Tc-DPD 心脏摄取的 ATTR 患者又接受了 ^{99m}Tc-MDP 闪烁扫描, 其 ^{99m}Tc-MDP 心肌视觉评级均为 0 级。因此, 后续的 CA 的研究都无使用 ^{99m}Tc-MDP 作为闪烁显像示踪剂的相关报道。

Bokhari 等^[19]使用 ^{99m}Tc-PYP, 对 45 例受试者 (12 例 AL、16 例 ATTRwt 和 17 例 ATTRm) 进行平面和 SPECT 断层心脏成像。将注射示踪剂后 1 h 的心脏摄取示踪剂程度, 通过 Perugini 视觉评级和在心脏区域绘制一个感兴趣区域并与 CL 进行本底校正, 两种方式计算 H/CL 比值进行评价。ATTR-CA 的受试者定量评分 (H/CL) 显著高于 AL-CA 队列 (1.80 ± 0.04 vs

$1.21 \pm 0.04, P < 0.0001$)。H/CL 比值 ≥ 1.5 与显著弥漫性心肌示踪剂摄取一致, 将 H/CL 比值 ≥ 1.5 作为截止值诊断 ATTR-CA, 具有 97% 的敏感性和 100% 的特异性, 曲线下面积为 0.992 ($P < 0.0001$)。因此, H/CL 比值 ≥ 1.5 被作为定量诊断 ATTR-CA 的指标。

Gillmore 等^[24]分析了 1 217 例疑似 CA 患者的骨闪烁显像和生化检查结果, 在核素骨显像中, 使用的显像剂包括 ^{99m}Tc-DPD ($n=877$)、^{99m}Tc-PYP ($n=199$) 或 ^{99m}Tc-HMDP ($n=141$), 其中有 857 例经组织学证实为 CA 患者, 而有 360 例最后证实患有非淀粉样变心肌病, 用心肌摄取显像剂诊断 ATTR-CA 的敏感性 $> 99\%$, 特异性为 86%, 假阳性几乎都来源于 AL-CA 患者对示踪剂的摄取。骨显像中 2 级或 3 级心肌放射性示踪剂摄取结合血清或尿液中不存在单克隆蛋白的综合结果, 对诊断心脏 ATTR-CA 具有 100% 的特异性和阳性预测值。骨闪烁显像能可靠地诊断 ATTR-CA, 而无需对没有单克隆免疫球蛋白血症的患者进行组织学检查。该研究提出了 ATTR-CA 的无创性诊断标准。目前国内外指南或专家共识都建议骨闪烁显像必须与血轻链蛋白实验室检测相结合。

随着 ATTR-CA 的特效治疗药物引入国内, 中国在 2019 年开始开展 ^{99m}Tc-PYP SPECT CA 显像。^{99m}Tc-PYP 在 CA 诊断中的应用价值也得到了肯定^[29-30]。任超等^[30]回顾性分析 2018 年 12 月—2019 年 12 月北京协和医院 31 例临床怀疑 CA 的患者资料, 患者注射 ^{99m}Tc-PYP 后在不同时间行平面显像 [早期显像 (注射后 1 h)、延迟显像 (注射后 2~3 h)] 和断层显像 (注射后 1 h)。以临床诊断为标准, 分别采用视觉评级法 (≥ 2 级为阳性) 和半定量法 (H/CL 比值 ≥ 1.5 诊断为阳性), 分析 ^{99m}Tc-PYP 不同采集方法获得的 CA 及非 CA 患者的影像学特点。根据临床诊断, 有 15 例 CA 患者 (ATTR 型 5 例, AL 型 10 例), 16 例非 CA 患者。5 例 ATTR-CA 患者双时相显像和 SPECT/CT 显像均为阳性; 10 例 AL-CA 患者中 3 例早期显像阳性, 延迟显像和 SPECT/CT 显像阴性; 16 例非 CA 患者双时相显像和 SPECT/CT 显像均为阴性。延迟期平面显像和断层显像灵敏度均为 5/5, 特异性均为 10/10, 阳性预测值为 5/5, 阴性预测值均为 10/10, 准确性均为 15/15。ATTR-CA 组与 AL-CA 组早期显像的 H/CL 比值 (2.11 ± 0.24 vs 1.31 ± 0.07) 与延迟显像的 H/CL 比值 (2.02 ± 0.19 vs 1.30 ± 0.05) 相比, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。早期平面显像对 CA 分型存在误诊现象, 延迟期平面显像和断层显像结果一致性好, 可准确地诊断 ATTR-CA。

随着骨闪烁显像在 CA 诊断中应用的进展, 对图

像的解读也有了更深入的认识。早期平面显像无论以视觉评级还是 H/CL 比值 ≥ 1.5 为阳性标准,都会出现较高的假阳性结果^[30-32],因此越来越多的研究建议进行断层显像和延迟显像,以提高诊断的准确性。也有研究^[33]提出以胸骨上段示踪剂的摄取程度作为视觉评级的参考标准取代以肋骨的摄取作为对照,在与金标准的比较中取得了很好的诊断效果。这种^{99m}Tc-PYP平面图像的解读,在无可用或可行的断层扫描成像的情况下,仅 3 h 的一次成像(平面和 SPECT/CT)就足以检测 ATTR-CA,并且患者的接受度较高。因此,中华医学会核医学分会心脏学组及国家核医学专业质控中心基于国内外 ATTR-CA^{99m}Tc-PYP SPECT 显像经验、共识和研究进展,制定了符合中国国情、适合临床推广的^{99m}Tc-PYP 单光子显像诊断 ATTR-CA 的技术操作规范^[34],以达到提高中国诊治 ATTR-CA 整体水平的目标。

除了 Perugini 视觉评级和半定量 H/CL 比值以外,国内外研究者也开始尝试使用定量方法测定心肌标准化摄取值(standard uptake value, SUV)的方式评价 ATTR-CA 心脏淀粉负荷程度。Ren 等^[35]用^{99m}Tc-PYP 定量 SPECT 评估 CA,先进行体模研究以确定图像转换因子和部分体积校正因子以恢复心肌中^{99m}Tc-PYP 活性浓度以计算 SUV,比较各组(ATTR-CA、AL-CA 及其他)和不同 Perugini 视觉评级类别(0~3 级)中心肌 SUV 最大值,研究结果显示可用^{99m}Tc-PYP 定量 SPECT 评估 ATTR-CA 心脏淀粉负荷程度。Avalon 等^[36]也用^{99m}Tc-PYP 定量 SPECT/CT 评估心肌 SUV 与 Perugini 视觉评级等级、H/CL 比值、心脏磁共振和超声心动图数据的相关性,结果显示 SUV 可用于定量诊断和评价 ATTR-CA 的淀粉负荷程度,并且与心脏磁共振显著相关。

过去的十年中,ATTR-CA 和 AL-CA 的诊断、预后和管理水平在中国都得到显著提高,但仍处于起步阶段,今后有关预后和治疗效果评价方面也将会有更深入的研究。CA,尤其是 ATTRwt-CA,是射血分数保留性心力衰竭的重要病因。由于尽早开始治疗最有效,因此及时准确的诊断至关重要。幸运的是,现可在不进行活检的情况下用^{99m}Tc-PYP SPECT 显像诊断 ATTR-CA。提高临床医生对 CA 的认识,熟悉各种检查方法和诊断流程,有利于 ATTR-CA 的早期诊断和治疗。

参 考 文 献

- [1] Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Trends Cardiovasc Med, 2018, 28(1): 10-21.
- [2] Zhao L, Fang Q. Recent advances in the noninvasive strategies of cardiac amyloidosis[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(6): 703-721.
- [3] Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis[J]. Circulation, 2012, 126(10): 1286-1300.
- [4] Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(12): 1425-1429.
- [5] Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) [J]. Med Mol Morphol, 2005, 38(3): 142-154.
- [6] 田庄, 张抒扬, 方全. 转甲状腺素蛋白淀粉样变药物治疗研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 140-144.
- [7] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(11): 1007-1016.
- [8] 俞子恒, 严卉, 朱建华. 心肌淀粉样变性的影像学诊断与研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(4): 408-412.
- [9] Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(7): 1089-1093.
- [10] Liu D, Hu K, Störk S, et al. Predictive value of assessing diastolic strain rate on survival in cardiac amyloidosis patients with preserved ejection fraction[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115910.
- [11] Liu XH, Shi JY, Zhang DD, et al. Prognostic value of left atrial mechanics in cardiac light-chain amyloidosis with preserved ejection fraction: a cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 175.
- [12] Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, et al. Prognosis of light chain amyloidosis with preserved LVEF: added value of 2D speckle-tracking echocardiography to the current prognostic staging system[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2017, 10(4): 398-407.
- [13] Hu K, Liu D, Herrmann S, et al. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 14(3): 205-212.
- [14] Matthews SD, Rubin J, Cohen LP, et al. Myocardial contraction fraction: a volumetric measure of myocardial shortening analogous to strain[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(2): 255-256.
- [15] Tendler A, Helmke S, Teruya S, et al. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis[J]. Amyloid, 2015, 22(1): 61-66.
- [16] Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, et al. Myocardial contraction fraction by M-mode echocardiography is superior to ejection fraction in predicting mortality in transthyretin amyloidosis[J]. J Card Fail, 2018, 24(8): 504-511.
- [17] Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis[J]. Circulation, 2015, 132(16): 1570-1579.
- [18] Bokhari S, Morgenstern R, Weinberg R, et al. Standardization of ^{99m}Technetium pyrophosphate imaging methodology to diagnose TTR cardiac amyloidosis[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(1): 181-190.
- [19] Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6(2): 195-201.
- [20] Treglia G, Claudemans A, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(11): 1945-1955.
- [21] Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(24): 1905-1908.

- theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9):1415-1422.
- [20] Kessler L, Kupusovic J, Ferdinandus J, et al. Visualization of fibroblast activation after myocardial infarction using ^{68}Ga -FAPI PET[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(10):807-813.
- [21] Grönman M, Tarkia M, Kiviniemi T, et al. Imaging of $\alpha_v\beta_3$ integrin expression in experimental myocardial ischemia with [^{68}Ga]NODAGA-RGD positron emission tomography[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):144.
- [22] Bentsen S, Clemmensen A, Loft M, et al. [^{68}Ga]Ga-NODAGA-E[(cRGDyK)]₂ angiogenesis PET/MR in a porcine model of chronic myocardial infarction[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(10):1807.
- [23] Larson MC, Woodliff JE, Hillery CA, et al. Phosphatidylethanolamine is externalized at the surface of microparticles[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(12):1501-1507.
- [24] Zhao M, Li Z. A single-step kit formulation for the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeling of HYNIC-Duramycin[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(7):1006-1011.
- [25] Mullah SH, Saha BK, Abutarboush R, et al. Perfluorocarbon NVX-108 increased cerebral oxygen tension after traumatic brain injury in rats[J]. *Brain Res*, 2016, 1634:132-139.
- [26] Liu Z, Barber C, Gupta A, et al. Imaging assessment of cardioprotection mediated by a dodecafluoropentane oxygen-carrier administered during myocardial infarction[J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 70:67-77.
- [27] Wysoczynski M, Solanki M, Borkowska S, et al. Complement component 3 is necessary to preserve myocardium and myocardial function in chronic myocardial infarction[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(9):2502-2515.
- [28] Andreadou I, Iliodromitis EK, Lazou A, et al. Effect of hypercholesterolaemia on myocardial function, ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(12):1555-1569.
- [29] Sharif-Paghaleh E, Yap ML, Puhl SL, et al. Non-invasive whole-body detection of complement activation using radionuclide imaging in a mouse model of myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16090.
- [30] Thom SL, Barlow SC, Feher A, et al. Application of hybrid matrix metalloproteinase-targeted and dynamic ^{201}Tl single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging for evaluation of early post-myocardial infarction remodeling[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(11):e009055.
- [31] Jung JJ, Razavian M, Challa AA, et al. Multimodality and molecular imaging of matrix metalloproteinase activation in calcific aortic valve disease[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6):933-938.

收稿日期:2022-09-14

(上接第 24 页)

- [22] Hasegawa K, Uzui H, Fukuoka Y, et al. Abdominal fat pad fine-needle aspiration for diagnosis of cardiac amyloidosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(1):49-55.
- [23] Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(5):878-881.
- [24] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis[J]. *Circulation*, 2016, 133(24):2404-2412.
- [25] Phull P, Sanchurawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR)[J]. *Amyloid*, 2018, 25(1):62-67.
- [26] 何山, 田庄, 任超, 等. 转甲状腺素蛋白淀粉样变心脏病的规范化诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(12):978-980.
- [27] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(4):324-332.
- [28] Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(6):1076-1084.
- [29] 任静芸, 任超, 杜延荣, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -m-焦磷酸盐显像在转甲状腺素心肌淀粉样变中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(10):577-582.
- [30] 任超, 任静芸, 杜延荣, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -m-PYP 延迟及断层显像诊断转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变的应用价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(1):1-6.
- [31] Poterucha TJ, Elias P, Bokhari S, et al. Diagnosing transthyretin cardiac amyloidosis by technetium Tc 99m pyrophosphate: a test in evolution[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(6):1221-1231.
- [32] Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(22):2851-2862.
- [33] Zhu Y, Pan R, Peng D, et al. Pitfalls of the semi-quantitative analyzing ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate planar images for diagnosing transthyretin cardiac amyloidosis: a possible solution[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(1):94.
- [34] 中华医学会核医学分会心脏学组, 国家核医学专业质控中心. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -m-焦磷酸盐单光子显像诊断转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变的技术操作规范[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(3):165-171.
- [35] Ren C, Ren J, Tian Z, et al. Assessment of cardiac amyloidosis with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate (PYP) quantitative SPECT[J]. *EJNMMI Phys*, 2021, 8(1):3.
- [36] Avalon JC, Fuqua J, Deskins S, et al. Quantitative single photon emission computed tomography derived standardized uptake values on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP scan in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022. DOI:10.1007/s12350-022-02988-5. Online ahead of print.

收稿日期:2022-09-13