

## 放射性核素分子显像在心肌损伤中的研究进展

庞泽堃 李剑明

(泰达国际心血管病医院核医学科, 天津 300457)

**【摘要】** 心肌损伤是心血管相关疾病的重要致病因素之一, 导致心肌损伤的原因多样且机制复杂不明。早期和及时地探测心肌损伤并进行相应的干预治疗有助于中断损伤, 延缓并逆转心肌损伤的程度, 已成为近年来研究的热点。放射性核素分子显像因能从活体上示踪心肌损伤过程的分子活动变化而被寄予厚望。现从目前发现的有望用于心肌损伤诊断的新型放射性核素分子探针角度, 对其基本原理、相关研究进展与潜在应用价值做一综述。

**【关键词】** 心肌损伤; 放射性核素; 诊断

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.01.007

## Radionuclide Molecular Imaging in Myocardial Injury

PANG Zekun, LI Jianming

(Department of Nuclear Medicine, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

**【Abstract】** Myocardial injury is one of the important causative factors of cardiovascular-related diseases. The causes of myocardial injury are diverse and the mechanisms are complex and unknown. Early and timely detection of myocardial injury and corresponding interventions can help to interrupt, delay and reverse the extent of myocardial injury, which has become a hot topic of research in recent years. The ability of radionuclide molecular imaging to trace the molecular activity of myocardial injury process in vivo has been highly anticipated. Therefore, this article is intended to review the basic principles, research progress and potential applications of the new radionuclide molecular probes that have been discovered for the diagnosis of myocardial injury.

**【Key words】** Myocardial injury; Radionuclide; Diagnosis

心血管相关疾病是目前全世界范围内死亡率最高的疾病之一, 而心肌是其重要的致病损伤靶点之一。由于多种原因导致的心肌细胞受损, 甚至坏死的表现, 称为心肌损伤。单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT) 和正电子发射型计算机断层成像 (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 能用于心肌损伤的无创影像学检测, 如最常用的 SPECT 或 PET/CT 心肌灌注显像技术能区分出可逆性与不可逆性心肌缺血。通常可逆性灌注缺损提示早期及慢性的冠状动脉血流储备和/或微血管功能受损, 可导致心脏负荷状态下的心肌缺血; 不可逆性灌注缺损则更可能导致心肌顿抑、心肌冬眠、心肌梗死 (myocardial infarction, MI), 甚至心肌纤维化或变性坏死, 预后更差<sup>[1-2]</sup>。因此, 早期和及时地探测心肌损伤并进行相应的干预治疗则显得尤为重要, 有助于去除致病因素, 中断损伤, 延缓并逆转心肌损伤的程度。

心肌损伤可由与其供血和供氧密切相关因素 (如

冠状动脉疾病) 或心肌细胞自身因素所导致, 亦可由外部致病因素所导致。例如, 对于急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者, 虽然及时开通闭塞血管恢复心肌血流是最有效的干预措施, 但较长时间的血流受限后的再灌注本身可能是心肌损伤的主要原因, 即缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI), 会使患者的预后恶化<sup>[3]</sup>。此外, 放射治疗、化学治疗和靶向治疗使广大肿瘤患者的复发率和死亡率下降, 生存时间显著延长。但随着数十年的观察, 肿瘤治疗相关的心血管和心肌损伤也逐渐引起人们的注意和警惕。肿瘤患者因放射治疗、化学治疗及靶向治疗过程中导致的心脏组织结构一系列病理性变化, 如心肌纤维化、心肌坏死、冠状动脉微循环功能障碍以及心肌炎性病变等均为常见的心肌损伤表现形式<sup>[4]</sup>。

因此, 尽管导致心肌损伤的致病因素多样, 某些机制复杂不明, 但都伴随着复杂的分子水平的生理生化过程的改变。放射性核素分子显像能从活体上示

踪心肌损伤过程的分子活动变化而被寄予厚望,它在此类患者心肌损伤的早期识别和早期诊断中起着关键而独特的作用。基于放射性核素种类丰富的特性,能通过不同的特异性放射性核素分子探针提供组织功能与代谢等分子水平信息,对于早期发现心肌损伤及潜在机制的研究十分重要。为此,现拟从目前发现的有望用于心肌损伤诊断的新型放射性核素分子探针角度,对其基本原理、相关研究进展与潜在应用价值做一综述。

## 1 新型放射性核素分子显像剂及其对心肌损伤的研究

### 1.1 $^{18}\text{F}$ 标记的化合物

#### 1.1.1 $^{18}\text{F}$ -FGA

葡糖二酸是一种葡萄糖的天然衍生物,研究发现 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的葡糖酸盐会在梗死心肌中大量聚集,由此设计出 FGA 用于 MI 的显像。 $^{18}\text{F}$ -FGA 作为一种新型的梗死灶显像剂,以氟代脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 为前体可较为容易地制备而获得,它可在坏死区域积聚,从而直接检测梗死组织,明确区分心脏缺血区域和坏死区域。由于组织坏死在冠状动脉闭塞的最初几个小时内就已开始,因此对坏死组织直接成像所获得的信息对 MI 患者的早期评估具有潜在的巨大价值<sup>[5]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FGA 具有以下优点:(1)注射 $^{18}\text{F}$ -FGA 后 4 h 进行正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 较注射后 1 h 显像时靶/非靶的比值大幅提高;(2)血液清除较快,在肝脏、肺或骨骼等组织器官中滞留极少;(3)在心肌损伤的早期即可出现浓聚。因此, $^{18}\text{F}$ -FGA 是一种很有前景的分子显像剂,它可与传统心肌灌注显像相结合,提高 MI 和心肌损伤诊断的特异性。

#### 1.1.2 $^{18}\text{F}$ -FEDAC

线粒体在调节细胞代谢、产生三磷酸腺苷促进细胞生长以及参与凋亡通路等方面起着至关重要的作用,线粒体功能障碍已被证实是细胞死亡的前兆<sup>[6]</sup>。因此,对于线粒体功能障碍的可逆病理改变,尤其是凋亡和自噬过程中发生的超微结构改变的早期检测显得十分重要。在线粒体功能障碍早期阶段进行干预可能会阻止细胞死亡,从而挽救缺血心肌、抑制心肌重构和维护整体的心功能。

线粒体外膜转运蛋白是参与调控线粒体功能的重要成分, $^{18}\text{F}$  标记的 FEDAC 是目前作为转运蛋白靶向分子探针的最佳选择<sup>[7-8]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FEDAC 具有以下优势:(1)标记方法相对简单且稳定性良好;(2)血液清除快;(3)肝脏摄取分布低,克服了常规心肌灌注显像剂肝脏摄取分布较高对心肌下壁遮挡的问题。但目前

前存在肺和肾上腺摄取较高的缺点,未来需研究者的进一步改进。

#### 1.1.3 $^{18}\text{F}$ -DHMT

过量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生已被认为与各种心血管疾病的发生和进展有关,如心肌 IRI 和蒽环类药物引起的心脏毒性和心力衰竭<sup>[9]</sup>。既往对 ROS 的无创测定仅限于评估 ROS 生成酶的活性、ROS 的氧化产物或尿液中的生物标志物<sup>[10]</sup>。然而,这些生物标志物对心肌并不具有特异性,而且经常检测到非心肌组织来源的 ROS。最近, Wu 等<sup>[11]</sup>报道了一种新型 $^{18}\text{F}$  标记的二氢乙锭类似物 DHMT, $^{18}\text{F}$ -DHMT 可直接检测体内心肌过氧化物的生成情况。结果表明 $^{18}\text{F}$ -DHMT PET 能在进行性蒽环类药物诱导的心脏毒性啮齿动物模型中,在左室射血分数下降前检测到心肌过氧化物的生成。

$^{18}\text{F}$ -DHMT 作为一种过氧化物探针,可用于绝对定量测定心肌 ROS 的产生,对于阐明 ROS 在许多心血管疾病的病理生理学和进展中的潜在作用至关重要。

### 1.2 $^{68}\text{Ga}$ 标记的化合物

#### 1.2.1 C-X-C 型趋化因子受体 4/C-X-C 型趋化因子配体 12 相关的 $^{68}\text{Ga}$ 标记物

C-X-C 型趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 是一种跨膜 G 蛋白耦联受体,通过与其配体 C-X-C 型趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12) 相互作用,在血管形成以及将免疫细胞向损伤和炎症组织的募集中发挥关键作用,现已成为具有广泛应用前景的炎症显像剂<sup>[12-13]</sup>。最近,一种 CXCR4 的特异性配体 $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor 被用于检测 CXCR4 表达的临床分子影像学研究中。Derlin 等<sup>[14]</sup>对 37 例因急性 ST 段抬高心肌梗死行支架植入再灌注治疗的患者进行成像,结果表明 $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor 有助于识别由血管壁炎症以及支架损伤引起的罪犯和非罪犯血管斑块中 CXCR4 的表达增加,对研究心肌 IRI 及其机制和治疗方法提供了帮助。CXCR4/CXCL12 相关的 $^{68}\text{Ga}$  标记物具有以下优势:(1)成像方法相对简单且稳定性良好,成像前无需调节血糖;(2)血液清除快;(3)对于鉴别心肌炎症结果可靠。

由上可知,进一步研究 CXCL12/CXCR4 分子成像的潜在预后和治疗价值,以及趋化因子显像在更多临床相关模型如心肌 IRI 以及其他心肌炎症中的价值将是未来研究的目标。

#### 1.2.2 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA 及其衍生物

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA 可用于 MI 的检测,表现为静息心肌血流灌注减少和后期显像剂滞留增加。这是由于该显

像剂分布于细胞外间隙,不能被主动地扩散到完整的细胞中,细胞外间隙的显像剂延迟洗脱,即延迟对比增强。因此在成像的后期,梗死区的放射性浓度升高,这一发现类似于心脏磁共振成像中使用的延迟增强成像,它可观察到梗死心肌中细胞失去膜的完整性或心肌被纤维化取代的情况<sup>[15]</sup>。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 已成为最有前景的抗肿瘤药物之一,目前临床应用十分广泛。需注意的是,ICI 引起免疫相关毒性不容小觑,部分表现为严重致死性毒性。尤其是 ICI 相关心肌炎是一种罕见但可能致命的不良事件,因此早期诊断和治疗是改善患者预后的关键。<sup>68</sup>Ga-DOTATOC 是一种<sup>68</sup>Ga-DOTA 的生长抑素受体衍生物,Boughdad 等<sup>[16]</sup>纳入 9 例临床怀疑 ICI 相关心肌炎的患者进行<sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET,结果显示心肌炎患者左心室表现出明显显像剂异常摄取,表明这是一种高度敏感的 ICI 相关心肌炎的检测手段,并且得到心内膜活检病理的证实。<sup>68</sup>Ga-DOTA 螯合物具有以下优势:(1)与<sup>18</sup>F-FDG 相比,<sup>68</sup>Ga-DOTA 用于检测 ICI 相关心肌炎时不需要几天的准备过程,非常适合于紧急情况下的检查;(2)单次注射示踪剂后可进行全身采集。

### 1.2.3 <sup>68</sup>Ga-FAPI

成纤维细胞活化蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 是一种膜锚定蛋白,会在被激活分化为肌成纤维细胞的成纤维细胞中特异表达<sup>[17]</sup>。在动物模型中,心肌缺血后梗死区域的 FAP 表达明显增加,并被证明是心脏结构重构和导致心肌纤维化进展的关键因素<sup>[18]</sup>。<sup>68</sup>Ga 标记的 FAP 抑制剂 (<sup>68</sup>Ga-FAPI) 最初用于癌症相关的成纤维细胞显像,近年的研究<sup>[19]</sup>表明也可用于心肌成纤维细胞激活情况的检测。Kessler 等<sup>[20]</sup>对 10 例 AMI 后的患者进行<sup>68</sup>Ga-FAPI PET,所有患者均观察到有局灶性心肌 FAPI 异常摄取,并且摄取部位与冠状动脉造影检出的罪犯血管匹配性良好,结果表明 AMI 患者缺血后的心肌存在成纤维细胞的激活情况,这种成像方式可真实地反映 AMI 后心肌损伤的程度。

<sup>68</sup>Ga-FAPI PET 提供了有关持续性心肌结构重构过程,在未来有助于对制定抗心肌纤维化治疗方法提供帮助。鉴于正电子核素<sup>18</sup>F 应用的广泛性和便捷性,<sup>18</sup>F 标记 FAPI 也在如火如荼的开发和研制中。

### 1.2.4 <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD

整合素是异源二聚体跨膜糖蛋白受体,介导细胞与周围环境之间的相互作用。当缺血诱导新生毛细血管的形成时,新生毛细血管中的整合素  $\alpha_v\beta_3$  会有高表达<sup>[21]</sup>。因此,它是 PET 血管生成显像中最常用的分

子靶点。正电子示踪剂<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD 是  $\alpha_v\beta_3$  整合素的配体,通过结合整合素  $\alpha_v\beta_3$  反映血管生成。Bentsen 等<sup>[22]</sup>对一只小型猪的冠状动脉左前降支短暂闭塞 120 min,8 周后在 PET/MR 上进行成像。在磁共振成像的心肌延迟强化扫描中可见大范围的前间壁 MI。梗死区域与 PET/MR 融合图像上<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD 高摄取的区域相对应,且 PET 图像上的梗死范围略大于磁共振成像图像,而健康的心肌无摄取。同时,研究者还从梗死边缘和健康心肌取样活检,用免疫组化法检测  $\alpha_v\beta_3$  的表达,结果表明与正常心肌相比,MI 边缘毛细血管的  $\alpha_v\beta_3$  表达增高,这也支持了<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD 摄取可以反映血管生成的假设。

上述研究结果表明<sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD 有助于鉴定与冠状动脉狭窄所致的心肌损伤修复相关的整合素  $\alpha_v\beta_3$  的激活,还可以检测心肌缺血中近期出现心肌损伤的区域,有助于临床的早期治疗和决策。

## 1.3 <sup>99m</sup>Tc 标记的化合物

### 1.3.1 <sup>99m</sup>Tc 标记的耐久霉素

磷脂酰乙醇胺是人体内含量第二丰富的甲基磷脂,同时也是凋亡细胞分子成像的一个重要靶点<sup>[23]</sup>。近几年开发了一种磷脂酰乙醇胺特异性分子探针<sup>99m</sup>Tc 标记的耐久霉素 (<sup>99m</sup>Tc-duramycin),广泛应用于检测 IRI 和动脉粥样硬化中的细胞凋亡<sup>[24]</sup>。先前研究<sup>[25]</sup>证实了<sup>99m</sup>Tc-duramycin 用于脑 IRI 成像的可行性,并在大鼠卒中模型中展示了良好的药代动力学。由于<sup>99m</sup>Tc-duramycin 的 SPECT 可定量地评估细胞损伤的程度,因此也将其用于 MI 和心肌 IRI 模型中心肌细胞凋亡的检测。Liu 等<sup>[26]</sup>利用 IRI 模型大鼠验证了<sup>99m</sup>Tc-duramycin SPECT 检测心肌 IRI 的可行性,研究发现缺血区热点在注射显像剂后 30 min 内即可明确定位,2 h 时热点的放射性水平等于或高于肝脏。相对于正常的心肌区域,<sup>99m</sup>Tc-duramycin 在缺血区表现出持续高摄取模式,24 h 时仍可检测到较高的摄取,并且缺血区域范围较前有扩大的趋势。

因此,<sup>99m</sup>Tc-duramycin SPECT 的优点是能无创地动态观察小鼠模型心肌 IRI 和 MI 时的细胞凋亡变化,这将为今后心肌损伤细胞凋亡程度的诊断以及治疗 MI 新药的体内评价提供有力的影像学指导。

### 1.3.2 <sup>99m</sup>Tc-rCR2

补体激活是公认的 IRI 的媒介,心肌细胞是补体蛋白的已知来源,其激活产物可介导组织炎症、细胞死亡和坏死信号<sup>[27]</sup>。研究表明 AMI 患者的心肌再灌注治疗与补体沉积显著增加有关,这反映出再灌注可能会增强缺血心肌中补体的激活<sup>[28]</sup>,为从影像学上对激活的补体进行成像提供了可能。

Sharif-Paghaleh 等<sup>[29]</sup>研究了通过体外成像检测和量化补体成分 3 (complement 3, C3) 的潜力,作为小鼠心肌 IRI 模型中补体激活的标志,他们使用<sup>99m</sup>Tc 标记的重组补体受体 2 (<sup>99m</sup>Tc-rCR2) 进行配位标记,该受体在补体激活的部位专门用于检测 C3。与对照组相比,在补体完整的小鼠中使用<sup>99m</sup>Tc-rCR2 能在再灌注的心肌中检测到特异性显像剂摄取,这表明<sup>99m</sup>Tc-rCR2 成像可用于无创性检测激活的补体。同时,损伤心肌组织中 C3d 的无创评估有可能用于定量补体介导的损伤程度,对可能使用补体抑制剂治疗的患者进行分层,并评估对此类治疗的反应。因此,<sup>99m</sup>Tc-rCR2 在未来可用来量化补体激活导致的心肌损伤的严重程度,在临床上对 IRI 的预防和治疗提供帮助。

### 1.3.3 <sup>99m</sup>Tc-RP805

炎症细胞是蛋白酶的主要来源,基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是一种锌依赖性的蛋白水解酶,可降解细胞外基质中的多种蛋白,它的激活会导致血管内斑块破裂和 MI 后心肌重构不良。作为一种 MMP 的放射性靶向示踪剂,<sup>99m</sup>Tc-RP805 已在 MI 后心肌重构和动脉粥样硬化等临床研究中显示出较好的应用前景<sup>[30]</sup>。在动脉粥样硬化和主动脉瓣钙化的小鼠模型中,<sup>99m</sup>Tc-RP805 的组织摄取与 MMP 活性和 CD68 巨噬细胞的表达有很好的相关性,因此,MMP 靶向成像可间接地了解到心血管炎症的程度。例如,在血管紧张素 II 诱导的动脉瘤小鼠模型中<sup>[31]</sup>,SPECT 图像上的<sup>99m</sup>Tc-RP805 在主动脉的显影与酶谱量化的 MMP 活性以及 CD68 信使 RNA 表达呈现出较好的相关性,而后者则是单核细胞和巨噬细胞的标志物。因此,<sup>99m</sup>Tc-RP805 炎症显像提供了一种无创的方法,可潜在地指导和评估早期干预性治疗,以减少心肌炎性反应以及调节 MI 后的心肌重构,评估该成像方法的预测价值和 MMP 抑制剂治疗效果可能是未来的研究方向之一。

## 2 总结与展望

心肌损伤的病因多样,某些发病机制复杂不明,且大都伴随着复杂的分子水平的生理和生物化学活动的改变。迄今为止,放射性核素显像作为分子成像的代表性手段,特别是随着众多新型的放射性核素分子显像剂被发明、研究和应用,能在分子水平对心肌损伤进行早期识别、诊断和评估,在活体分子成像层面上对机体心肌损伤的分子及病理生理学机制提供丰富而有价值的信息,然而,目前大多数的新型放射性核素分子显像剂仍处于动物实验阶段,生物利用度较低、毒性及不良反应较多以及临床有效性较差都是制约其发展和临床应用的因素。因此,目前仍需更深

层次的研究用于进一步筛选和制备更加理想的特异性分子显像剂。未来,放射性核素分子显像剂在心血管相关疾病的早期精确诊断、指导治疗方案制定以及疗效预测和评价等方面必将发挥出更加重要的作用。

## 参考文献

- [1] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [2] Awadalla M, Hassan MZO, Alvi RM, et al. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity [J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(4): 386-396.
- [3] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 2017, 389(10065): 197-210.
- [4] Seemann I, Gabriels K, Visser NL, et al. Irradiation induced modest changes in murine cardiac function despite progressive structural damage to the myocardium and microvasculature [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(2): 143-150.
- [5] Houson HA, Nkepang GN, Hedrick AF, et al. Imaging of isoproterenol-induced myocardial injury with <sup>18</sup>F labeled fluoroglucuric acid in a rat model [J]. *Nucl Med Biol*, 2018, 59: 9-15.
- [6] Ricchelli F, Sileikytė J, Bernardi P. Shedding light on the mitochondrial permeability transition [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(5): 482-490.
- [7] Janczar K, Su Z, Raccagni I, et al. The 18-kDa mitochondrial translocator protein in gliomas: from the bench to bedside [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 579-585.
- [8] Luo R, Wang L, Ye F, et al. [<sup>18</sup>F]FEDAC translocator protein positron emission tomography computed tomography for early detection of mitochondrial dysfunction secondary to myocardial ischemia [J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(8): 927-936.
- [9] Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(5): 978-992.
- [10] Frihoff J, Winyard PG, Zarkovic N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(14): 1144-1170.
- [11] Wu J, Boutagy NE, Cai Z, et al. Feasibility study of PET dynamic imaging of [<sup>18</sup>F]DHMT for quantification of reactive oxygen species in the myocardium of large animals [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(1): 216-225.
- [12] Teicher BA, Fricker SP. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(11): 2927-2931.
- [13] Kircher M, Tran-Gia J, Kemmer L, et al. Imaging inflammation in atherosclerosis with CXCR4-directed <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT: correlation with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(5): 751-756.
- [14] Derlin T, Sedding DG, Dutzmann J, et al. Imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in culprit and nonculprit coronary atherosclerotic plaque using motion-corrected [<sup>68</sup>Ga]pentixafor PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(11): 1934-1944.
- [15] Velasco C, Mateo J, Santos A, et al. Assessment of regional pulmonary blood flow using <sup>68</sup>GaDOTA PET [J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 7.
- [16] Boughdad S, Latifan S, Fenwick C, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003594.
- [17] Ivey MJ, Tallquist MD. Defining the cardiac fibroblast [J]. *Circ J*, 2016, 80(11): 2269-2276.
- [18] Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart [J]. *JACC Basic Trans Sci*, 2019, 4(3): 449-467.
- [19] Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based

- 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  $^{68}\text{Ga}$ -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 [ $^{68}\text{Ga}$ ]NODAGA-RGD positron emission tomography[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):144.
- [22] Bentsen S, Clemmensen A, Loft M, et al. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-E[ (cRGDyK) ]<sub>2</sub> 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  $^{201}\text{Tl}$  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