

## · 综述 ·

# <sup>18</sup>F-NaF 正电子发射体层成像在动脉斑块显像中的临床应用进展

据敏 汪蕾 方伟

(北京协和医学院 中国医学科学院阜外医院核医学科, 北京 100037)

**【摘要】** 动脉粥样硬化斑块破裂是心源性猝死的主要原因, 钙化的进展也是心血管病风险的一个重要预测因子, 但斑块破裂的发生难以预测, 钙化的进展也难以评估。近年来, 快速发展的分子成像技术使得对高风险斑块的无创识别成为可能。<sup>18</sup>F 标记氟化钠正电子发射体层成像是可用于无创性检测动脉高风险斑块的成像方法, 不仅可识别钙化活跃的斑块, 对患者进行危险分层, 还可监测血管钙化的疾病进展、指导治疗干预, 以及评估抗动脉粥样硬化药物的疗效, 促进治疗方法的改进。现对<sup>18</sup>F 标记氟化钠正电子发射体层成像的机制、识别易损斑块的能力、危险分层和预后判断的能力等方面进行综述。

**【关键词】** 动脉斑块钙化; <sup>18</sup>F 标记氟化钠正电子发射体层成像; 冠心病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.02.005

## Clinical Application Progress of <sup>18</sup>F-NaF Positron Emission Tomography in Arterial Plaque Imaging

JU Min, WANG Lei, FANG Wei

(Department of Nuclear Medicine, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Atherosclerotic plaque rupture is the main cause of sudden cardiac death, and the progress of calcification is also an important predictor of cardiovascular risk, but it is difficult to predict the occurrence of plaque rupture and evaluate the progress of calcification. In recent years, the rapid development of molecular imaging technology makes it possible to identify high-risk plaques non-invasively. <sup>18</sup>F-sodium fluoride positron emission tomography (<sup>18</sup>F-NaF PET) is a noninvasive imaging method that can be used for detection of arterial high-risk plaques, which can not only identify plaques with active calcification, stratify patients at risk, but also monitor the progression of vascular calcification, guide treatment intervention, and evaluate the efficacy of anti-atherosclerosis drugs to promote the improvement of treatment. In this paper, the mechanism of <sup>18</sup>F-NaF PET imaging, the ability to identify vulnerable plaques, risk stratification and prognosis judgment are reviewed.

**【Keywords】** Arterial plaque calcification; <sup>18</sup>F-NaF positron emission tomography; Coronary artery heart disease

许多动脉斑块破裂发生时动脉管腔仅有轻度的狭窄, 因此对斑块代谢进展过程的评价似乎比对狭窄严重程度的评价更为重要, 核医学分子成像在这方面具有独特的优势。<sup>18</sup>F 标记氟化钠 (<sup>18</sup>F-NaF) 是一种制备简单的示踪剂, 可作为特异性配体对活动性钙化进行表征, 为动脉斑块病变提供分子活动性信息。<sup>18</sup>F-NaF 正电子发射体层成像 (positron emission tomography, PET) 被认为能识别高风险斑块, 定位斑块易损以及快速进展的部位, 还有助于对疑似冠心病的患者进行危险分层, 筛选高危患者, 并具有重要的预后价值。

### 1 显像原理

动脉斑块的形成是一个复杂的病理过程, 涉及炎

症、凋亡、钙化等多种病理机制, 斑块钙化一般被认为是由缺氧、坏死、细胞凋亡和慢性炎症引起的动脉内膜矿化反应, 类似于活跃的骨骼成骨, 钙化抑制剂缺乏以及来自坏死细胞的高浓度磷酸盐和磷脂酰丝氨酸的结合导致磷酸钙颗粒的沉淀<sup>[1]</sup>, 磷酸钙的结晶形式便是羟基磷灰石, 即矿物沉积的主要成分。炎症环境还促进骨形成素的释放, 这些肽促进羟基磷灰石吸附在动脉壁上<sup>[2]</sup>。

<sup>18</sup>F-NaF 最初在 20 世纪 60 年代被美国食品药品监督管理局批准用于骨骼成像<sup>[3]</sup>。在骨骼中, 氟化物与钙化区域的结合是通过其氟离子与羟基磷灰石的羟基交换所介导的<sup>[4]</sup>, 所以<sup>18</sup>F-NaF 也可通过与动脉斑块表面羟基磷灰石相互作用来评估斑块内的活跃

钙化。

$^{18}\text{F}$ -NaF 在动脉斑块显像中,选择性、特异性地吸附在动脉粥样硬化斑块中的钙沉积部位。且研究<sup>[2]</sup>表明,轻度钙化斑块中 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取最高,而重度钙化斑块中 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取并不明显。氟优先吸附于较小的钙化,这是由于氟的吸附程度高度取决于矿物的表面积,较小钙化有更不规则的表面结构,比相对平坦和表面积较小的大钙化更能结合氟<sup>[1]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 分子机制的揭示,展现了其早期发现血管钙化以及可视化动态矿物沉积的潜力。

## 2 检测微钙化的意义

微钙化一般指微小的点状钙化,巨噬细胞衍生的钙化基质囊泡直接导致微钙化沉积<sup>[5]</sup>,这便是斑块钙化形成动态过程的最早期阶段,该阶段中巨噬细胞和其他炎症细胞还会表达促成骨细胞因子(如白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、胰岛素样生长因子-1 和转化生长因子- $\beta$ )诱导血管壁平滑肌细胞发生成骨分化<sup>[6]</sup>,微钙化还会正反馈诱导进一步的炎症反应推动疾病进展<sup>[7]</sup>。但随着微钙化沉积物凝聚形成更大的宏观结构<sup>[6]</sup>,斑块便趋于稳定,所以晚期阶段的大钙化常是稳定斑块的标志<sup>[8]</sup>。微钙化与大钙化一般以 50  $\mu\text{m}$  作为分界<sup>[9]</sup>,而计算机体层成像(computed tomography, CT)仅能识别 200  $\mu\text{m}$  以上的钙化,故微钙化在 CT 上并不可见。

研究发现 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 可用于血管钙化的成像<sup>[10]</sup>,但 $^{18}\text{F}$ -NaF 的摄取并不受钙化程度的影响<sup>[11]</sup>,其摄取区域与 CT 识别的钙化区域并不完全匹配<sup>[10,12]</sup>。Fiz 等<sup>[2]</sup>发现 $^{18}\text{F}$ -NaF 的摄取随着动脉壁上钙沉积的增加而逐渐减少,在钙化评分很高的病灶中几乎无 $^{18}\text{F}$ -NaF 的摄取,而在一些 CT 上并不明显的钙化斑块区域观察到 $^{18}\text{F}$ -NaF 的高摄取,故 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取或许可作为微钙化的标志,用于无创检测新生钙化和动脉斑块中的微钙化区域,有利于对血管钙化的早期识别。

$^{18}\text{F}$ -NaF 摄取表示正在进行的活性钙化<sup>[6]</sup>。Doris 等<sup>[13]</sup>的一项前瞻性研究首次将冠状动脉 $^{18}\text{F}$ -NaF 活性与冠状动脉钙化的进展联系起来,发现了在稳定性多支冠状动脉疾病的患者中,与未摄取 $^{18}\text{F}$ -NaF 的患者相比, $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取增加的患者在一年内钙化进展更快,且冠状动脉 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取可识别冠状动脉钙化进展更快的患者和单个冠状动脉节段,了解钙化活动性的信息。Bellin 等<sup>[14]</sup>在糖尿病患者队列中也验证了 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 基线摄取阳性可独立预测 2.8 年后冠状动脉钙化的进展。这些证据均证明了 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 这一分子成像技术识别的是快速进展的血管钙化,更能

代表斑块当前的病理生理行为。CT 识别的是钙化的结果,而 $^{18}\text{F}$ -NaF 识别的是钙化进展的过程,对正在进行的微钙化具有高度特异性,所以 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 不仅有助于早期诊断,还可预测钙化的进展,在动脉斑块的早期检测、及时干预、实现靶向精准治疗方面有很大的应用前景。

## 3 鉴别易损斑块的能力

易于破裂的动脉斑块称为易损斑块或不稳定斑块,是急性冠脉综合征的病理基础。易损斑块具有一定的组织病理学特征:活动性炎症、薄纤维帽和大坏死核心、表浅钙化结节、脂质斑块、正性重构等<sup>[15]</sup>,而影像技术的发展有望实现对易损斑块的无创识别与定位。

早期斑块钙化通常始于动脉粥样硬化斑块坏死核心上的薄纤维帽<sup>[6]</sup>,有证据<sup>[16-17]</sup>表明,薄纤维帽中的微钙化增加了与周围应力诱导相关的斑块破裂风险。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 作为一种识别微钙化以及活性钙化的无创成像工具,其识别和定位易损斑块的能力有待考证。衡量 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取标准的指标一般采用最大靶/本底比值(maximum tissue-to-background ratio, TBRmax)。近年,已有一系列的研究试图通过将 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取与组织学检查、冠状动脉 CT 血管成像(coronary artery computed tomography angiography, CCTA)、血管内超声成像(intravascular ultrasound imaging, IVUS)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)的比较,来评估 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取识别易损斑块的作用。

Joshi 等<sup>[18]</sup>发现有症状的颈动脉疾病患者颈动脉斑块破裂处均有显著的 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取,而且他们对颈动脉内膜标本进行了组织学检查,发现 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取与钙化、巨噬细胞浸润、凋亡和坏死等病理易损的组织学证据相关。这一结果在接受了冠状动脉内膜切除术的患者的动脉内膜标本中<sup>[19]</sup>也有证实。此外, Syed 等<sup>[20]</sup>在急性主动脉综合征患者的内膜破坏部位也发现 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取增强,且在取自急诊手术患者的主动脉标本中,主动脉 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取与组织学定义的微钙化和弹性蛋白破坏区域共定位。关于 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取与 CCTA 评估的斑块特征之间的关系也有相关的临床研究资料<sup>[21]</sup>,发现了具有 CCTA 识别的高危特征(最小 CT 密度 < 30 HU, 血管重塑指数 > 1.1)的冠状动脉斑块 TBRmax 高于无高危特征的病变。

冠状动脉 IVUS 可识别和定量斑块内成分,有三项前瞻性试验分别在稳定型心绞痛患者<sup>[18]</sup>、不稳定型心绞痛患者<sup>[11]</sup>以及存在冠状动脉中度狭窄的患者<sup>[22]</sup>中进行了 $^{18}\text{F}$ -NaF 摄取与 IVUS 的斑块特征比较,均发

现<sup>18</sup>F-NaF 摄取阳性的斑块比未摄取斑块在 IVUS 上具有更多的高危特征:更多的正性重构、更多的微钙化、更大的坏死核心,斑块负荷显著增加。OCT 也是一种血管内成像方式,能识别与斑块不稳定有关的特征。有研究<sup>[22-23]</sup>通过 OCT 来评估易损斑块与<sup>18</sup>F-NaF 摄取的相关性,结果发现<sup>18</sup>F-NaF 摄取增加的斑块具有更大的脂质弧,更多的微血管、巨噬细胞和胆固醇晶体,无斑块壁更少,证明了无论是在节段水平还是患者水平,<sup>18</sup>F-NaF 摄取都与 OCT 定义的易损斑块特征相关。

这一系列的研究均证实了<sup>18</sup>F-NaF PET 识别易损斑块的有效性。然而一项试验打破了这一认识,发现了另外一种可能,即<sup>18</sup>F-NaF 在易损斑块中会有摄取,但有摄取的斑块并不一定是易损斑块。Li 等<sup>[11]</sup>对 32 例冠心病患者进行心脏<sup>18</sup>F-NaF PET 和 IVUS 检查,计算了 69 个冠状动脉斑块的 TBRmax,并根据 IVUS 评估的成分特征将斑块分为厚帽粥样硬化斑块、薄帽纤维粥样硬化斑块、纤维钙化斑块和纤维斑块,分别计算各型斑块的平均 TBRmax 值(mean TBRmax, mTBRmax),结果发现厚帽粥样硬化斑块(mTBRmax = 1.28 ± 0.38)、薄帽纤维粥样硬化斑块(mTBRmax = 1.32 ± 1.23)和纤维钙化斑块(mTBRmax = 1.42 ± 0.28)的<sup>18</sup>F-NaF 摄取都显著增加,而纤维斑块的<sup>18</sup>F-NaF 摄取未增加(mTBRmax = 0.96 ± 0.18)。文中提及纤维钙化斑块的 mTBRmax 最高,而纤维钙化斑块是一种较为稳定的斑块,在这类较为稳定的斑块中也存在<sup>18</sup>F-NaF 高摄取,可能是由于这类稳定斑块中也有钙化进展的存在。关于<sup>18</sup>F-NaF 摄取与 CCTA 评估的斑块特征之间关系的研究<sup>[21]</sup>发现,部分钙化斑块(partially calcified plaque, PCP)的 TBRmax 高于钙化斑块和非钙化斑块,文章中提到 PCP 是冠状动脉粥样硬化进展过程中的一个阶段,钙化和非钙化斑块成分共存,此时血管钙化是代谢活跃的,所以<sup>18</sup>F-NaF 摄取增加。因此,<sup>18</sup>F-NaF 摄取斑块与易损斑块二者之间并不完全一致,<sup>18</sup>F-NaF 高摄取只能代表斑块正处于快速进展的时期,而并不能识别斑块破裂的风险。

越来越多的综合证据逐渐证明<sup>18</sup>F-NaF PET 可提供斑块钙化活性的信息,实现对冠状动脉粥样硬化的无创评估以及对进展活跃斑块的识别,值得再次强调的是,<sup>18</sup>F-NaF 的摄取代表的是斑块内钙化的活性,而不是斑块的易损性。有<sup>18</sup>F-NaF 摄取的斑块可能是易损斑块,也可能是快速进展中的非易损(稳定)斑块。若是钙化活跃的易损斑块,则斑块随时可能会发生破裂,一方面形成血栓可能引起急性冠脉综合征,另一方面破裂部位的炎性修复也可能造成管腔狭窄;若是

钙化活跃的稳定斑块,则此类稳定斑块持续进展、斑块体积增大,最终也可能会造成管腔狭窄,引起慢性心肌梗死。所以,尽管<sup>18</sup>F-NaF 摄取与斑块易损性之间的关系并不明朗,但由于其揭示的是钙化活跃进展这一病理生理学信息,故<sup>18</sup>F-NaF PET 检查在为患者提供预后信息方面仍有巨大的潜力。

另外一些研究发现,<sup>18</sup>F-NaF 摄取似乎与低衰减斑块<sup>[24]</sup>、胸部脂肪量<sup>[25]</sup>有关,甚至心外膜脂肪组织可能与冠状动脉粥样硬化的进展相关<sup>[26]</sup>。脂质在 CT 中表现为低密度影,低衰减是斑块高危特征之一,这似乎从另一角度解释了<sup>18</sup>F-NaF 摄取对高风险斑块的识别。在<sup>18</sup>F-NaF 的显像分子机制研究中有作者推测<sup>18</sup>F-NaF 可靶向羟基磷灰石以外的分子<sup>[1]</sup>。脂质条纹是动脉粥样硬化的早期病变,<sup>18</sup>F-NaF 与早期脂质条纹的结合这一猜想似乎为冠状动脉疾病的风险预测和早期干预提供了新的策略,但这一机制并不明确。

#### 4 临床危险分层和预后方面的意义

2022 年 CCTA 报告系统<sup>[27]</sup>中将“易损斑块”这一表述修改为“高风险斑块”,明确提出高风险斑块特征不仅与急性冠脉综合征引起的急性胸痛有关,还与非阻塞性冠心病或病变特异性缺血引起的稳定性胸痛有关。采用 CCTA、IVUS 或 OCT 技术评估的高危斑块特征已被证明与未来的临床事件相关<sup>[22]</sup>。<sup>18</sup>F-NaF PET 作为识别钙化进展活跃斑块的有力工具,对于其预后价值的研究也已在逐步开展。

不少研究发现<sup>18</sup>F-NaF 摄取与心血管危险因素相关,在对冠心病患者的危险分层中有潜在的价值。Dweck 等<sup>[28]</sup>在一项前瞻性临床试验中发现,与对照组相比,冠状动脉粥样硬化患者的<sup>18</sup>F-NaF 摄取明显增加,且<sup>18</sup>F-NaF 摄取更高(TBRmax > 1.61, 活动性钙化)的患者有较高的不良心血管事件发生率、较低的血清高密度脂蛋白胆固醇浓度,以及较高的 Framingham 风险预测分数。Oliveira-Santos 等<sup>[25]</sup>选择了 25 例无冠心病但具有高心血管疾病风险的受试者,行<sup>18</sup>F-NaF PET 后发现<sup>18</sup>F-NaF 摄取在有 5 个以上心血管危险因素的患者中更高,且<sup>18</sup>F-NaF 摄取值与 SCORE 评分呈正相关,这表明<sup>18</sup>F-NaF PET 可能具有预测未来不良心血管事件风险的潜力。另外, Takx 等<sup>[29]</sup>在 68 例合并心血管疾病史的 2 型糖尿病患者中也发现<sup>18</sup>F-NaF 摄取值与心血管危险因素(总胆固醇、甘油三酯和糖化血红蛋白)相关,证明了即使在接受了广泛治疗的患者中,<sup>18</sup>F-NaF 摄取也是动脉疾病负担的重要标志物。这些证据均表明<sup>18</sup>F-NaF PET 这一技术的发展有可能改善患者的危险分层。

钙化的进展率也是心血管疾病风险的一个重要

预测因子<sup>[14]</sup>, 冠状动脉内活跃的钙化进展导致不良心血管事件<sup>[30]</sup>和全因死亡<sup>[31]</sup>的风险增加, 是疾病负担的重要标志。<sup>18</sup>F-NaF 可识别钙化活动的进展, 所以冠状动脉<sup>18</sup>F-NaF 摄取也具有预后意义。Joshi 等<sup>[18]</sup>最早采用前瞻性临床试验证明了在急性心肌梗死的患者中罪犯斑块的冠状动脉<sup>18</sup>F-NaF 摄取显著高于非罪犯斑块。Fletcher 等<sup>[32]</sup>对 461 例稳定型心血管疾病患者的胸主动脉和冠状动脉<sup>18</sup>F-NaF 活性进行了定量研究, 发现胸主动脉<sup>18</sup>F-NaF 高活性与未来缺血性卒中密切相关, 冠状动脉<sup>18</sup>F-NaF 高活性与心肌梗死相关。此外,<sup>18</sup>F-NaF 在主动脉外壁摄取也与主动脉的不良临床事件相关<sup>[20]</sup>。这些研究都证明了<sup>18</sup>F-NaF PET 在预测未来相关临床事件的风险方面具有一定的价值, 且<sup>18</sup>F-NaF TBRmax 越高, 发生不良事件的风险越大。然而也有研究<sup>[33]</sup>发现了与之相悖的结果, 即急性心肌梗死患者罪犯斑块的 TBRmax 低于稳定型疾病患者的阳性摄取斑块。这里前者罪犯斑块的 TBRmax 低可能是由于此时血管钙化才刚刚触发, 因为最早期动脉粥样硬化微钙化的发生机制可能主要与炎症巨噬细胞、脂质、凋亡、新生血管和表型改变的血管平滑肌细胞等因素有关<sup>[1]</sup>, 在这一病理过程最终形成钙化沉淀微结节后,<sup>18</sup>F-NaF 才与其特异性地结合, 而非直接结合这些上游触发因素; 而后者疾病稳定却斑块摄取高, 说明它处于一个快速进展的阶段, 而目前斑块可能并不易损。一般进行的<sup>18</sup>F-NaF PET 动脉斑块成像是钙化已形成的进展时期, 仍是 TBRmax 较高时不良心血管事件的发生率更高。

<sup>18</sup>F-NaF 摄取增高代表钙化活动仍在继续, 斑块处于快速进展期, 对 CT 发现血管钙化的患者进行<sup>18</sup>F-NaF PET 将具有细化高风险患者危险分层的前景。Kwieceński 等<sup>[34]</sup>进行的一项研究纳入了 293 例近期心肌梗死或稳定型心绞痛患者, 对参与者进行<sup>18</sup>F-NaF PET 扫描并随访 42 个月, 采用冠状动脉微钙化活性 (coronary microcalcification activity, CMA) 来量化整个冠状动脉血管系统的 PET 活性, 收集数据进行分析后发现, CMA > 1.56 的患者发生心源性死亡或非致命性心肌梗死的发生率增加了 7 倍以上 ( $HR = 7.1, 95\% CI 2.2 \sim 25.1, P = 0.003$ ), 证明<sup>18</sup>F-NaF PET 可独立预测晚期冠心病患者心源性死亡或非致命性心肌梗死事件的发生, 可为目前的危险分层方法提供额外的预后信息。

## 5 目前存在的瓶颈

尽管已有广泛的研究使用了<sup>18</sup>F-NaF PET 技术, 但其所使用的设备和采集协议并不相同,<sup>18</sup>F-NaF 的注射剂量在 2 ~ 5 MBq/kg, 一般在静脉注射后 60 ~ 90 min

进行 10 min 的静态采集或 30 min 的动态采集。目前在分析和量化<sup>18</sup>F-NaF 摄取的指标方面也并无共识, 虽然大多研究都采用 TBRmax 这一指标, 但各个中心选择的量化方法、进行采集的时间、计算 TBRmax 所采用的背景 (腔静脉、心房血池) 也存在较大的差异。此外, 测量指标的阈值并未确定, 有临床意义的阈值对这一显像技术的推广至关重要。最后, 尽管<sup>18</sup>F-NaF PET 在冠心病中的危险分层和预后价值已被证实, 但其在冠心病诊疗路径中的具体定位还不明确, 未来还需对<sup>18</sup>F-NaF 摄取的量化方法以及这一显像技术的适宜人群进行更深入的研究。

综上所述, 目前已有较多的研究提示了<sup>18</sup>F-NaF PET 在评估斑块钙化活性、预测不良事件中的价值。采用<sup>18</sup>F-NaF PET, 不仅可早期识别具有钙化活跃斑块的高风险患者, 为治疗和改变其风险提供机会, 以预防不良心血管事件, 还可评估针对动脉粥样硬化药物治疗的有效性, 未来还可能与其他影像学技术融合, 更全面地评估动脉斑块特征, 具有很好的应用前景。

## 参考文献

- [1] Irkle A, Vesey AT, Lewis DY, et al. Identifying active vascular microcalcification by (<sup>18</sup>) F-sodium fluoride positron emission tomography [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7495.
- [2] Fiz F, Morbelli S, Piccardo A, et al. <sup>18</sup>F-NaF uptake by atherosclerotic plaque on PET/CT imaging: inverse correlation between calcification density and mineral metabolic activity [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(7): 1019-1023.
- [3] Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning [J]. *J Nucl Med*, 1962, 3: 332-334.
- [4] Blau M, Ganatra R, Bender MA. <sup>18</sup>F-fluoride for bone imaging [J]. *Semin Nucl Med*, 1972, 2(1): 31-37.
- [5] New SE, Goettsch C, Aikawa M, et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques [J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 72-77.
- [6] Chen W, Dilsizian V. Targeted PET/CT imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: microcalcification with sodium fluoride and inflammation with fluorodeoxyglucose [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15(6): 364.
- [7] Nadra I, Mason JC, Philippidis P, et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? [J]. *Circ Res*, 2005, 96(12): 1248-1256.
- [8] Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8 suppl): C13-C18.
- [9] Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, et al. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(26): 10741-10746.
- [10] Derlin T, Richter U, Bannas P, et al. Feasibility of <sup>18</sup>F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerotic plaque [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(6): 862-865.
- [11] Li L, Li X, Jia Y, et al. Sodium-fluoride PET-CT for the non-invasive evaluation of coronary plaques in symptomatic patients with coronary artery disease: a cross-correlation study with intravascular ultrasound [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(12): 2181-2189.
- [12] Morbelli S, Fiz F, Piccardo A, et al. Divergent determinants of <sup>18</sup>F-NaF uptake and visible calcium deposition in large arteries: relationship with Framingham

- risk score[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(2):439-447.
- [13] Doris MK, Meah MN, Moss AJ, et al. Coronary  $^{18}\text{F}$ -fluoride uptake and progression of coronary artery calcification[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(12):e011438.
- [14] Bellinge JW, Francis RJ, Lee SC, et al.  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride positron emission tomography activity predicts the development of new coronary artery calcifications[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1):534-541.
- [15] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I [J]. *Circulation*, 2003, 108(14):1664-1672.
- [16] Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(40):14678-14683.
- [17] Vengrenyuk Y, Cardoso L, Weinbaum S. Micro-CT based analysis of a new paradigm for vulnerable plaque rupture: cellular microcalcifications in fibrous caps[J]. *Mol Cell Biomech*, 2008, 5(1):37-47.
- [18] Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9918):705-713.
- [19] Wen W, Gao M, Yun M, et al. In vivo coronary  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride activity: correlations with coronary plaque histological vulnerability and physiological environment[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2023, 16(4):508-520.
- [20] Syed MBJ, Fletcher AJ, Debono S, et al.  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride positron emission tomography and computed tomography in acute aortic syndrome [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7):1291-1304.
- [21] Kitagawa T, Yamamoto H, Toshimitsu S, et al.  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride positron emission tomography for molecular imaging of coronary atherosclerosis based on computed tomography analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263:385-392.
- [22] Lee JM, Bang JI, Koo BK, et al. Clinical relevance of  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride positron-emission tomography in noninvasive identification of high-risk plaque in patients with coronary artery disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(11):e006704.
- [23] Majeed K, Bellinge JW, Butcher SC, et al. Coronary  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride PET detects high-risk plaque features on optical coherence tomography and CT-angiography in patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 319:142-148.
- [24] Kwiecinski J, Dey D, Cadet S, et al. Peri-coronary adipose tissue density is associated with  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride coronary uptake in stable patients with high-risk plaques[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10):2000-2010.
- [25] Oliveira-Santos M, Castelo-Branco M, Silva R, et al. Atherosclerotic plaque metabolism in high cardiovascular risk subjects—A subclinical atherosclerosis imaging study with  $^{18}\text{F}$ -NaF PET-CT[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260:41-46.
- [26] Kitagawa T, Nakamoto Y, Fujii Y, et al. Relationship between coronary arterial  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride uptake and epicardial adipose tissue analyzed using computed tomography [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(7):1746-1756.
- [27] Cury RC, Leipsic J, Abbara S, et al. CAD-RADS™ 2.0—2022 coronary artery disease-reporting and data system: an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR), and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI) [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(11):1974-2001.
- [28] Dweck MR, Chow MW, Joshi NV, et al. Coronary arterial  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(17):1539-1548.
- [29] Takx RAP, van Asperen R, Bartstra JW, et al. Determinants of  $^{18}\text{F}$ -NaF uptake in femoral arteries in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(6):2700-2705.
- [30] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13):1336-1345.
- [31] Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(12):1229-1236.
- [32] Fletcher AJ, Tew YY, Tzolos E, et al. Thoracic aortic  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride activity and ischemic stroke in patients with established cardiovascular disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7):1274-1288.
- [33] Moss AJ, Doris MK, Andrews JPM, et al. Molecular coronary plaque imaging using  $^{18}\text{F}$ -fluoride[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(8):e008574.
- [34] Kwiecinski J, Tzolos E, Adamson PD, et al. Coronary  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride uptake predicts outcomes in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(24):3061-3074.

收稿日期:2023-08-21

## (上接第 114 页)

- [26] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(6):e153-e203.
- [27] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39):2733-2779.
- [28] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(40):3997-4126.
- [29] Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Saudi Heart Association[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3):280.
- [30] Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(4):390-414.
- [31] Liu J, Wu G, Zhang C, et al. Improvement in sudden cardiac death risk prediction by the enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(10):1658-1663.
- [32] Dong Y, Yang W, Chen C, et al. Validation of the 2020 AHA/ACC risk stratification for sudden cardiac death in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:691653.
- [33] Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy  $\geq 60$  years of age [J]. *Circulation*, 2013, 127(5):585-593.
- [34] Maron BJ, Nishimura RA, Maron MS. Shared decision-making in HCM[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3):125126.
- [35] Nistri S, Olivetto I, Maron MS, et al.  $\beta$  blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(5):715-719.

收稿日期:2024-01-08