

PET 心肌灌注显像测定心肌血流量及冠状动脉血流储备的研究进展

田丛娜 魏红星 张晓丽

【摘要】 PET 心肌灌注显像可绝对定量测定局部心肌血流量(MBF)和冠状动脉血流储备(CFR)。由于显像剂半衰期短,允许在短时间内重复进行 PET 心肌灌注显像,获得静息态、冷加压试验和药物负荷试验等不同状态下的 MBF,进而评价冠状动脉血管内皮依赖性和非依赖性的 CFR 功能。在早期诊断冠心病,准确诊断冠状动脉多支病变,评价微血管病变,早期检测冠状动脉内皮细胞功能异常及 CFR 功能的异常,估测预后,帮助临床治疗方案的制定以及检测疗效等方面, PET 心肌灌注显像有重要的临床价值。该文将介绍 PET 心肌灌注显像相关知识及其在心血管领域的主要应用。

【关键词】 正电子发射断层显像术;心肌灌注显像;冠状动脉循环;冠状动脉血流储备;心肌血流量

Progress of myocardial blood flow and coronary flow reserve measurement using PET myocardial perfusion imaging TIAN Cong-na, WEI Hong-xing, ZHANG Xiao-li. Department of Nuclear Medicine,

State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-li, Email: xlzhang416@gmail.com

【Abstract】 PET myocardial perfusion imaging permits the measurement of regional myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR) in absolute units. The short physical half-life of the flow radiotracers used for these measurements allows repeatedly operating PET myocardial perfusion imaging during the same study session and thus, assessment of MBF at baseline, during cold pressor testing and pharmacologic vasodilation, which contributes to a comprehensive assessment of the endothelium-dependent and endothelium-independent CFR function. Therefore, such measurements of MBF could serve as an important tool to detect early stages of the development of coronary artery disease, multi-vessel coronary artery disease and microvascular disease, indicate an impairment of endothelium-dependent coronary circulatory function, provide predictive information for future cardiovascular events, and contribute to the clinical treatment programs development and therapeutic efficiency testing. The primary technical aspects and clinical applications of PET myocardial perfusion imaging are introduced in this paper.

【Key words】 Positron-emission tomography; Myocardial perfusion imaging; Coronary circulation; Coronary flow reserve; Myocardial blood flow

冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)是指最大扩张状态时心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)与静息 MBF 的比值,是反映冠状动脉循环功能的重要指标。早在 20 世纪 70 年代, Gould

等^[1]即提出测定 CFR 在临床实践中的重要意义,首次确立了 CFR 与冠状动脉狭窄程度的相关性,即随着冠状动脉狭窄程度的增加, CFR 逐渐减低,而静息 MBF 仍可保持正常,当狭窄大于 85%时,静息 MBF 才开始减低。因此, CFR 作为反映冠状动脉血流动力学异常变化的重要指标,可在冠状动脉解剖结构没有发生异常之前早期探测血管功能的异常改变。另外,随着心肌耗氧量的增加 MBF 会相应增加,因此,正常冠状动脉有很大的血流储备

DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 1673-4114. 2012. 05. 004

作者单位: 100037, 北京协和医学院中国医学科学院, 国家心血管病中心, 阜外心血管病医院, 心血管疾病国家重点实验室 核医学科

通信作者: 张晓丽(Email: xlzhang416@gmail.com)

能力。

冠状动脉内多普勒方法^[2]是国际上公认的测定CFR的“金标准”，然而其有创性以及价格昂贵限制了其临床推广应用；经胸多普勒超声心动图^[3]和磁共振成像^[4]等无创性方法，还处于研究阶段。PET显像系统由于具有高度的灵敏度、空间分辨率和时间分辨率，以及可进行组织衰减校正等优势，利用具有生理学特性的血流灌注显像剂，成为国际上公认的无创性测定MBF及CFR的“金标准”，其准确性和重复性均已得到证实^[5-6]。为此，本文将在既往有关CFR的综述基础上进一步介绍PET心肌灌注显像的相关知识及临床应用。

1 PET心肌灌注显像绝对定量测定MBF的方法

心肌摄取血流灌注显像剂的量与局部MBF成正比，因此，通过测定心肌摄取放射性显像剂的量，利用血流灌注显像剂在血液中的药代动力学的房室模型以及动脉输入函数计算获得MBF。具体过程为，从肘静脉“弹丸”式注射放射性显像剂，同时利用PET动态采集图像，记录显像剂通过血液循环系统进入心肌的整个过程；在左心室腔内勾画一定大小的感兴趣区(region of interest, ROI)，获得放射性计数随时间变化的动态曲线即可作为动脉输入函数（代表心肌灌注显像剂到达动脉血的总量），并勾画不同冠状动脉（左前降支、左回旋支及右冠状动脉）所支配心肌区域摄取显像剂的量，根据不同显像剂的血液动力学数学模型，计算心肌摄取显像剂的量占动脉血中显像剂总量的比例，即可获得心肌不同部位的MBF和总的血流量^[7]。

2 PET心肌灌注显像常用的显像剂

2.1 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$

$^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 由回旋加速器生产，其半衰期短(123 s)，允许在短时间内重复测定MBF。 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 是代谢惰性物质，可以通过毛细血管和细胞膜自由扩散，很快在血管内外达到平衡状态，心肌对显像剂的首次通过摄取率接近100%，心肌对显像剂的摄取量与MBF呈线性相关，而且不受血流速度的影响，是理想的血流灌注显像剂，因此， $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PET心肌灌注显像是无创性测定MBF的“金标准”。但是，由于其生物半衰期短，心肌放射性计数低，因此，图像质量差；另外， $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 不仅聚集在心肌内，

心血池的放射性计数也很高，因此，需要对心血池中的放射性计数进行校正，即心脏放射性总计数减去心血池本底放射性计数，通常应用 $^{15}\text{O}-\text{CO}$ 标记红细胞进行心血池显像^[8-9]。

2.2 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$

$^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ 由回旋加速器生产，半衰期(9.8 min)较 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 长。心肌首次通过摄取率为82%，且不受底物代谢的影响；随着血流量的增加，首次通过摄取率呈非线性下降，即心肌放射性摄取量随MBF增加而呈非线性增长，一直到达平台期(MBF为2.5~3.0 ml·min⁻¹·g⁻¹)，使其在高血流量状态时测定的MBF偏低^[8-9]。 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ 进入血液后，以 $^{13}\text{NH}_4^+$ 形式存在，并快速经毛细血管和细胞膜被动扩散进入心肌细胞内，然后和氨基酸结合成为谷氨酰胺并通过谷胺酸-谷胺酰胺途径进行代谢而滞留在心肌细胞内。注射 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ 5~15 min后即可获得对比度高的心肌血流灌注图像，图像质量较好。

2.3 ^{82}Rb

^{82}Rb 由 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器生产。 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器可以每10 min淋洗一次，母体 ^{82}Sr 的半衰期为25.5 d，所以每个发生器可以持续使用4~5周。 ^{82}Rb 的半衰期仅为78 s，注射显像剂后90~120 s即开始采集图像，持续5~7 min。作为K⁺的类似物， ^{82}Rb 可被心肌细胞快速提取并滞留在心肌细胞内，与心肌细胞内K⁺保持平衡状态。其血流动力学特性与 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ 相似，即心肌对显像剂的摄取量与MBF之间呈非线性相关关系，首次通过摄取率较低，为65%~70%，随着血流量的增加，心肌摄取该显像剂的量与血流量间非线性相关关系更加明显，在低水平即到达平台期(MBF为2.0~2.5 ml·min⁻¹·g⁻¹)，因此，图像分辨率较 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ 低^[8-10]。

2.4 ^{18}F 标记的显像剂

^{18}F 由回旋加速器生产，半衰期长(110 min)，首次通过摄取率高(约为94%)。目前比较成熟的 ^{18}F 标记的正电子心肌灌注显像剂为 $^{18}\text{F}-\text{BMS}-747158-02$ ^[11-12]，其放射性摄取值与MBF的相关性良好，采用该方法测定的MBF与放射性微球技术测定值相比有很好的相关性，且图像的质量比较好；可用于运动负荷心肌灌注显像定量测定MBF，但需要行2日法负荷-静息显像，目前正在进行II期临床试验。另一种新的 ^{18}F 标记的正电子心肌灌注显像剂为 $^{18}\text{F}-\text{FP} 20\text{P}$ ^[13]，已经完成了初步的动物实验

研究。

3 PET 心肌灌注显像测定负荷 MBF 的方法

3.1 冷加压试验

冷加压试验主要探测冠状动脉内皮细胞依赖的交感神经支配的血管舒张功能。将受试者的手放入冰水,刺激交感神经,促使心率加快和心肌收缩力增强,血压升高,心脏做功(心率与收缩压的乘积)增加约 50%,心肌氧代谢增强,释放代谢性舒张血管活性物质(腺苷等),冠状动脉阻力血管(微动脉)被扩张,从而使 MBF 得到增加^[14]。另外,血流流速增加的剪切力作用于血管内皮,使得血管内皮释放以 NO 为主的舒张血管的活性物质,心外膜冠状动脉被扩张,进一步降低血管阻力,从而增加 MBF。正常情况下,心脏增加的做功量与内皮细胞依赖的冠状动脉舒张功能被增强的程度相平行^[15];但是,当血管内皮细胞功能受损后,局部分泌的 NO 减少或其生物活性降低,出现以 α -受体支配的血管平滑肌的缩血管效应为主导,从而使 MBF 不能相应增加、无变化,甚至降低^[16]。

3.2 药物负荷试验

主要探测非内皮细胞依赖的由血管平滑肌介导的 CFR 储备功能。舒张血管平滑肌细胞的药物如潘生丁、腺苷、三磷酸腺苷和腺苷受体拮抗剂等均可以通过降低冠状动脉微血管阻力,从而使 MBF 增加^[17]。在运动负荷状态下测得的 CFR 可达 2~3,而静脉注射腺苷后 CFR 可达 4~5。另外,内皮细胞 NO 合酶抑制剂氮-单甲基-左旋精氨酸使腺苷所致的增加的 MBF 降低 20%~25%^[18],因此,内皮细胞介导的扩张冠状动脉的作用可以影响扩血管药物所致的增加 MBF 的效应。

4 PET 心肌灌注显像定量测定 MBF 和 CFR 的临床应用及其进展

4.1 早期诊断冠心病

冠心病早期以及轻-中度冠状动脉狭窄的冠心病患者,负荷心肌灌注 SPECT 常常为阴性,静息 MBF 也可正常,而 PET 心肌灌注显像通过探测心肌不同部位的 MBF 和 CFR,可以准确评价冠状动脉病变,其诊断冠心病的灵敏度和特异度均可达 90%以上^[19]。

另外,CFR 可作为评价冠心病严重程度的指

标。冠状动脉狭窄大于 40%时,负荷状态的 MBF 开始进行性减低,静息 MBF 仍可保持正常水平;当狭窄程度达 80~85%时,静息 MBF 开始减低^[20]。Uren 等^[21]的研究发现,冠状动脉狭窄程度与 ¹⁵O-H₂O PET 心肌灌注显像测定的静息 MBF 无明显相关性,而负荷 MBF 则随着冠状动脉狭窄程度的增加而降低。⁸²Rb PET 心肌灌注显像测定 MBF 的研究亦发现类似结果^[22],尤其是中度冠状动脉狭窄的冠心病患者,其潘生丁负荷后 MBF 有较大变异性。

4.2 准确诊断冠心病的多支病变

传统意义的 SPECT 心肌灌注显像仅仅反映心肌血流的相对分布,因此该方法常常低估冠心病多支病变患者的病变范围,尤其是冠状动脉狭窄程度类似的均衡性多支病变患者常常出现假阴性的结果,而 PET 心肌灌注显像由于可以绝对定量测定不同冠状动脉供血区域的 MBF 和 CFR,克服了 SPECT 心肌灌注显像的局限性。Parkash 等^[23]研究显示,⁸²Rb PET 定量测定 MBF 可准确探测三支病变患者(93%, 10/13)和狭窄血管(95%, 37/39),而传统心肌灌注显像对三支病变患者和狭窄血管的诊断准确率分别为 46%(6/13)和 80%(31/39),提示 PET 心肌灌注显像定量测定 MBF 可以更准确诊断冠心病三支病变,有利于进行危险分层和发现高危患者。Ziadi 等^[24]的研究同样发现,⁸²Rb PET 测定的 CFR 受损是预测严重冠心病三支病变患者的独立危险因素,可以较传统心肌灌注显像更加准确地探测三支病变患者。

4.3 评价微血管病变

在一些无心外膜冠状动脉狭窄的心血管疾病中,微血管病变起着非常重要的作用。正常情况下,直径 < 400 μ m 的微血管是冠状动脉血管阻力形成的主要原因。尽管在实验动物中,利用活体显微镜和心脏频闪外延照明技术可以直接观察到冠状动脉微循环情况^[25],但是目前尚不能在活体内直接观察冠状动脉微循环情况。因此,PET 心肌灌注显像对冠状动脉微循环的研究主要是通过测定反映功能状态的参数(如 MBF 和 CFR)间接评价冠状动脉微循环状态。

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者常常表现为心肌缺血,但冠状动脉造影结果常常为阴性,而大部分 HCM 患者潘生丁负荷 PET 心肌灌注显像测定的 MBF 增加值(Δ MBF)会

减低,提示HCM患者的微血管功能受损。另一项研究证实,在HCM患者中,室间隔的CFR在室间隔心肌切除组明显高于药物治疗组 $[(2.26\pm 0.48) \text{ vs. } (1.76\pm 0.58), P<0.05]$,而两组的CFR较正常对照组 (4.19 ± 1.22) 均明显减低,推测室间隔心肌切除术可以通过降低舒张期室壁张力及收缩力,减小血管外压力,从而使CFR得到一定程度的改善^[26]。另外,PET心肌灌注显像测定的冠状动脉微血管功能受损严重程度是预测HCM患者长期不良预后(严重的心功能不全即美国纽约心脏病学会心功能分级Ⅲ-Ⅳ级,致命性室性心律失常等)和心源性死亡的独立危险因素^[27]。

另外,Canetti等^[28]的研究表明,扩张型心肌病患者CFR明显受损,提示也有冠状动脉微循环功能受损^[29],它可进一步导致心肌缺血,进而发展为慢性心力衰竭,最终导致患者死亡。有研究显示,对扩张型心肌病患者进行长期卡维地洛治疗可以使CFR得到明显改善(从1.67到2.58),从而改善药物负荷状态下心肌血流灌注受损的程度^[30]。

4.4 早期探测冠状动脉内皮细胞功能受损

研究证实,正常冠状动脉血管内皮细胞通过分泌血管活性物质,维持血管壁结构的完整性和通透性,从而维持正常的血管张力和MBF,抑制血小板聚集和血栓形成,因此,血管内皮细胞功能受损是冠状动脉粥样硬化发生的关键所在^[31]。因此,早期探测内皮细胞功能受损,采取必要的干预措施,可以明显降低心血管事件的发生。

在未出现冠状动脉解剖结构异常之前,冠心病的各种危险因素,包括脂代谢异常、高血压、糖代谢异常、胰岛素抵抗、肥胖、长期吸烟、绝经后女性等均可引起冠状动脉内皮细胞功能受损,从而导致冷加压试验后MBF不能相应地增加甚至减低^[32-33]。Prior等^[34]的研究结果显示,与胰岛素敏感组相比,有胰岛素抵抗但糖耐量正常和糖耐量异常组,不合并和合并高血压的糖尿病组,冷加压试验后MBF均明显降低,分别为56%、85%、91%和120%,而只有糖尿病患者出现药物负荷后MBF减低,不合并和合并高血压的糖尿病患者的MBF分别减低17%和34%。提示随着胰岛素抵抗性以及糖耐量异常严重程度的增加,内皮细胞功能受损程度逐渐加重;而糖尿病患者除有代谢异常外,还可出现CFR功能受损。另有研究发现, $^{13}\text{N-NH}_3$

PET心肌灌注显像测定高血压患者的静息MBF与正常对照组无明显差别 $[(0.92\pm 0.19) \text{ vs. } (0.83\pm 0.26), P=0.26]$,而冷加压试验后MBF明显低于对照组 $[(1.24\pm 0.23) \text{ vs. } (2.04\pm 0.79), P=0.001]$,提示高血压患者冠状动脉内皮细胞功能受损^[35]。

4.5 估测预后

Tio等^[36]报道了心肌血流储备能力对缺血性心脏病患者的长期预后有重要的预测价值。通过对344例接受药物治疗的缺血性心脏病患者(平均左心室射血分数为36%)随访85个月,对年龄和性别进行校正后,CFR预测心源性死亡的危险比为4.11(95%的可信区间为2.98~5.67),明显高于左心室射血分数的2.76(95%的可信区间为2.00~3.82)。

另外,Herzog等^[37]对256例可疑心肌缺血的冠心病患者平均随访5.5年的研究结果显示,CFR<2.0的患者主要不良心血管事件(非致命性心肌梗死,因各种心脏原因再住院治疗等)和心源性死亡的发生率明显高于CFR ≥ 2.0 者,提示定量测定CFR有助于对PET心肌血流灌注异常的患者进一步危险分层。

4.6 帮助临床制定治疗方案

通过测定冠状动脉压力计算血流储备分数(fractional flow reserve, FFR),即腺苷负荷MBF在狭窄冠状动脉与正常冠状动脉的比值,可以帮助指导治疗。Pijls等^[38]进行的FFR与造影对多支血管病变评价比较(fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation, FAME)的研究结果证实,对于冠心病多支病变的患者,FFR指导下行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术(冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$,同时FFR ≤ 0.8)较单纯冠状动脉造影指导下行PCI术(冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$)可明显降低两年内患者的病死率或心肌梗死发生率。而PET心肌灌注显像测得的CFR与传统心肌灌注显像相结合虽然可明显增加诊断冠心病多支病变的灵敏度,但是该方法对制定临床治疗方案(PCI术,冠状动脉旁路移植术,或两者同时进行)的意义尚不明确,需要进一步的临床研究证实。目前,PET心肌灌注显像主要用于鉴别冠状动脉舒缩功能正常者、冠状动脉舒缩功能受损和亚临床冠心病的患者,对于无明显冠状动脉狭窄而CFR减低(CFR ≤ 2.5)的患者,应该积极改变其生活方式并给予预防性药物治疗,而有冠状动脉中度

狭窄(狭窄程度为 50%~70%)且 CFR 减低($CFR \leq 2.5$)的患者则需行血运重建术治疗^[9]。

4.7 评价疗效

改进生活方式、降糖和降脂治疗、过氧化物酶增殖活化受体激动剂治疗胰岛素抵抗等均可以改善患者的冠状动脉微循环功能^[39-42]。有研究发现,中年吸烟者 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PET 心肌灌注显像测定的冷加压试验后 MBF 较年轻吸烟者和非吸烟者明显降低,分别为 $(0.81 \pm 0.17) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 、 $(0.91 \pm 0.19) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 和 $(1.05 \pm 0.15) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, 提示内皮细胞功能损害程度与吸烟持续时间有关^[39]。停止吸烟 1 个月后,年轻吸烟者内皮细胞功能得到改善[冷加压试验后 MBF: $(0.91 \pm 0.19) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ vs. $(1.02 \pm 0.23) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, $P < 0.05$], 而中年吸烟者则无明显变化[冷加压试验后 MBF: $(0.81 \pm 0.17) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ vs. $(0.91 \pm 0.23) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, $P > 0.05$], 因此,年轻吸烟者冠状动脉内皮细胞功能受损是可逆性的。另外,Quinones 等^[42]的研究表明,胰岛素增敏剂(噻唑烷二酮类)治疗 3 个月后,胰岛素抵抗患者冷加压试验后 MBF 得到明显增加(MBF 增加值从 $19.6\% \pm 24.3\%$ 到 $40.3\% \pm 31.3\%$, $P < 0.001$), 提示胰岛素增敏剂可明显改善胰岛素抵抗性。因此, PET 心肌灌注显像可用于监测各种干预措施对改善冠状动脉内皮细胞功能,起到阻止冠状动脉粥样硬化进程的作用。

5 小结

PET 心肌灌注显像是一项可以无创性地绝对定量测定局部 MBF 和 CFR 的显像技术,其测定值的重复性好,可以为心脏生理和病理生理学领域的研究提供重要信息,不仅可以早期诊断冠心病,准确诊断冠状动脉多支病变,评价微血管病变,早期检测冠状动脉内皮细胞功能异常及 CFR 的异常,而且在评估预后、帮助治疗方案的制定、检测各种干预及治疗措施的疗效等方面有重要价值。

参 考 文 献

- [1] Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*, 1974, 34(1): 48-55.
- [2] Heller LI, Cates C, Popma J, et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with ^{201}Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation*, 1997, 96(2): 484-490.
- [3] 朱永胜, 张军, George, 等. 经胸彩色多普勒检测冠心病患者冠状动脉左前降支和右冠状动脉远端血流储备. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(9): 801-805.
- [4] Nagel E, Thouet T, Klein C, et al. Noninvasive determination of coronary blood flow velocity with cardiovascular magnetic resonance in patients after stent deployment. *Circulation*, 2003, 107(13): 1738-1743.
- [5] Lautamaki R, George RT, Kitagawa K, et al. Rubidium-82 PET-CT for quantitative assessment of myocardial blood flow: validation in a canine model of coronary artery stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(4): 576-586.
- [6] Schindler TH, Zhang XL, Prior JO, et al. Assessment of intra- and interobserver reproducibility of rest and cold pressor test-stimulated myocardial blood flow with ^{15}N -ammonia and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(8): 1178-1188.
- [7] Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, et al. Quantification of myocardial blood flow using ^{15}N -ammonia and PET: comparison of tracer models. *J Nucl Med*, 1999, 40(6): 1045-55.
- [8] Schelbert HR. Quantification of myocardial blood flow: what is the clinical role?. *Cardiol Clin*, 2009, 27(2): 277-289.
- [9] Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, et al. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(6): 623-640.
- [10] El Fakhri G, Kardan A, Sitek A, et al. Reproducibility and accuracy of quantitative myocardial blood flow assessment with ^{82}Rb PET: comparison with ^{15}N -ammonia PET. *J Nucl Med*, 2009, 50(7): 1062-1071.
- [11] Nekolla SG, Reder S, Saraste A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer ^{18}F -BMS-747158-02: comparison to ^{15}N -ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation*, 2009, 119(17): 2333-2342.
- [12] Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, et al. BMS-747158-02: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(6): 789-798.
- [13] Mou T, Jing H, Yang W, et al. Preparation and biodistribution of [^{18}F]FP20P as myocardial perfusion imaging agent for positron emission tomography. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(3): 1312-1320.
- [14] Sato A, Terata K, Miura H, et al. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(4): H1633-1640.
- [15] Prior JO, Schindler TH, Facta AD, et al. Determinants of myocardial blood flow response to cold pressor testing and pharmacologic vasodilation in healthy humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(1): 20-27.
- [16] Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, et al. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med*, 2004, 45(3): 419-428.
- [17] Kubo S, Tadamura E, Toyoda H, et al. Effect of caffeine intake on

- myocardial hyperemic flow induced by adenosine triphosphate and dipyridamole. *J Nucl Med*, 2004, 45(5): 730–738.
- [18] Buus NH, Bottcher M, Hermansen F, et al. Influence of nitric oxide synthase and adrenergic inhibition on adenosine-induced myocardial hyperemia. *Circulation*, 2001, 104(19): 2305–2310.
- [19] Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with ^{15}O -water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(6): 678–684.
- [20] Gould KL. Quantification of coronary artery stenosis in vivo. *Circ Res*, 1985, 57(3): 341–353.
- [21] Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1994, 330(25): 1782–1788.
- [22] Anagnostopoulos C, Almonacid A, El Fakhri G, et al. Quantitative relationship between coronary vasodilator reserve assessed by ^{82}Rb PET imaging and coronary artery stenosis severity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(9): 1593–1601.
- [23] Parkash R, deKemp RA, Ruddy TD, et al. Potential utility of rubidium-82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2004, 11(4): 440–449.
- [24] Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2012, 19(4): 670–80.
- [25] Ashikawa K, Kanatsuka H, Suzuki T, et al. Phasic blood flow velocity pattern in epimyocardial microvessels in the beating canine left ventricle. *Circ Res*, 1986, 59(6): 704–711.
- [26] Jorg-Ciopor M, Namdar M, Turina J, et al. Regional myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: impact of myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128(2): 163–169.
- [27] Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003, 349(11): 1027–1035.
- [28] Canetti M, Akhter MW, Lerman A, et al. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2003, 92(10): 1246–1249.
- [29] Stolen KQ, Kempainen J, Kalliokoski KK, et al. Myocardial perfusion reserve and peripheral endothelial function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2004, 93(1): 64–68.
- [30] Neglia D, De Maria R, Masi S, et al. Effects of long-term treatment with carvedilol on myocardial blood flow in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2007, 93(7): 808–813.
- [31] Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*, 2003, 108(17): 2049–2053.
- [32] Schindler TH, Zhang XL, Vincenti G, et al. Role of PET in the evaluation and understanding of coronary physiology. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(4): 589–603.
- [33] Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med*, 2009, 50(7): 1076–1087.
- [34] Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pamploni M, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005, 111(18): 2291–2298.
- [35] Alexanderson E, Jacome R, Jimenez-Santos M, et al. Evaluation of the endothelial function in hypertensive patients with ^{13}N -ammonia PET [J/OL]. *J Nucl Cardiol*, 2012[2012-07-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689073>. [Epublied online ahead of print June 12, 2012]
- [36] Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink HM, et al. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med*, 2009, 50(2): 214–219.
- [37] Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(2): 150–156.
- [38] Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(3): 177–184.
- [39] Naya M, Morita K, Yoshinaga K, et al. Long-term smoking causes more advanced coronary endothelial dysfunction in middle-aged smokers compared to young smokers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(3): 491–498.
- [40] Alexanderson E, Garcia-Rojas L, Jimenez M, et al. Effect of ezetimibe-simvastatin over endothelial dysfunction in dyslipidemic patients: assessment by ^{13}N -ammonia positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*, 2010, 17(6): 1015–1022.
- [41] Schindler TH, Facta AD, Prior JO, et al. Improvement in coronary vascular dysfunction produced with euglycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Heart*, 2007, 93(3): 345–349.
- [42] Quinones MJ, Hernandez-Pamploni M, Schelbert H, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med*, 2004, 140(9): 700–708.

(收稿日期: 2012-07-09)