

^{18}F -Flurpiridaz PET 心肌血流灌注显像的研究进展

汪娇^{1,2} 李剑明¹ 李帅¹

¹泰达国际心血管病医院、天津医科大学心血管病临床学院核医学科 300457; ²天津医科大学肿瘤医院、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市肿瘤防治重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心分子影像与核医学诊疗科 300060

通信作者:李剑明, Email: ichlijm@163.com

【摘要】 有关 PET 心肌血流灌注显像(MPI)无创地检测和评估冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的研究正在逐渐增加。但常用的 PET MPI 显像剂(^{15}O - H_2O 、 ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 ^{82}Rb)由于其固有的缺点限制了其广泛的临床应用。2-(1,1-二甲基乙基)-4-氯-5-[4-[2-氟(^{18}F)乙氧基]甲基]苯基]甲氧基]-3-哌啶酮(^{18}F -Flurpiridaz)的研制开创了正电子血流灌注显像剂的新领域。 ^{18}F -Flurpiridaz 的临床前期和临床试验的初步结果显示其具有理想 PET MPI 显像剂的重要特性,即心肌摄取率高,对图像的灌注缺损判别分辨率高,心肌清除速度慢,随着时间的推移靶/非靶比值稳定,并能定量分析血流,具有较佳的临床应用前景。该文介绍了 ^{18}F -Flurpiridaz PET MPI 的研究现状及进展。

【关键词】 心肌灌注显像;正电子发射断层显像术;哌嗪类;氟放射性同位素;发展趋势

基金项目:天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目(2018BWKZ007, 2015BWK002);天津市自然科学基金项目(17JCYBJC28200)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.013

Research progress of ^{18}F -Flurpiridaz PET myocardial perfusion imaging

Wang Jiao^{1,2}, Li Jianming¹, Li Shuai¹

¹Department of Nuclear Medicine, Teda International Cardiovascular Hospital, Tianjin Medical University Clinical Cardiovascular Institute, Tianjin 300457, China; ²Department of Molecular Imaging and Nuclear Medicine, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Li Jianming, Email: ichlijm@163.com

【Abstract】 PET myocardial perfusion imaging (MPI) is increasingly used in non-invasive detection and evaluation of coronary artery disease (CAD). However, the wide application of common PET MPI agents (^{15}O - H_2O , ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ^{82}Rb) in clinic is limited by their inherent shortcomings. The development of ^{18}F -Flurpiridaz has opened up a new field of positron blood flow imaging agents. Preliminary results of pre-clinical and clinical trials showed that ^{18}F -Flurpiridaz has important properties (high myocardial uptake, high resolution of perfusion defect, slow myocardial clearance, stable target/non-target ratio, and the ability of quantitative myocardial flow analysis) as an ideal PET MPI agent, so it has a good clinical application prospect. In this paper, the present application and progress of ^{18}F -Flurpiridaz PET MPI are reviewed.

【Key words】 Myocardial perfusion imaging; Positron-emission tomography; Pyridazines; Fluorine radioisotopes; Trends

Fund program: Science and Technology Fund of Health and Family Planning Commission of Tianjin Binhai New Area (2018BWKZ007, 2015BWK002); Tianjin Natural Science Foundation(17JCYBJC28200)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.013

心血管疾病是人类慢性致命性疾病,在美国有三分之一的死亡都是由心血管疾病引起的^[1],我国心血管疾病的患病率也持续上升,并有患者年轻化的趋势。放射性核素心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病;coronary artery disease, CAD)心肌缺血早期诊断、危险度分层和预后评估的重要无创性影像手段。日前常用的 PET MPI 显像剂为 ^{15}O - H_2O 、 ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 ^{82}Rb ,这些放射性核素半衰期较短,药物配送不

便,且较难开展运动负荷显像,因此也限制了这些药物在临床的广泛应用。新开发的 2-(1,1-二甲基乙基)-4-氯-5-[4-[2-氟(^{18}F)乙氧基]甲基]苯基]甲氧基]-3-哌啶酮(^{18}F -Flurpiridaz)符合 Glover 和 Gropler^[2]所描述的“理想 MPI 显像剂”条件,引起了越来越多的关注与重视。笔者就 ^{18}F -Flurpiridaz PET MPI 的研究现状及进展进行综述。

一、概述

^{18}F -Flurpiridaz 为杀虫剂吡啶酮结构类似物,属还原型烟酰

腺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)拮抗剂^[3]。其可竞争性结合线粒体复合物 I (mitochondria complex I, MC I), 而不影响心肌细胞活性。MC I 是线粒体内膜电子传递链的开端, 将糖酵解、三羧酸循环及脂肪酸氧化产生的电子引入电子传递链, 最终产生 ATP。

Flurpiridaz 在大鼠心肌细胞中的摄取非常快, 最大摄取时间为 35 s, 洗脱时间较慢 (>120 min)^[4]。小鼠体内的生物分布研究显示,¹⁸F-Flurpiridaz 在心脏中的累积量最高, 60 min 时心肌摄取量为每克 9.5% 的注射剂量, 心/肺比和心/肝比分别为 14.1 和 8.3^[3]。美国完成了该药 III 期临床试验的第 1 子期, 目前正在进行第 2 子期试验, 预计 2020 年上市。

二、心肌药代动力学特点

1. 心肌首次通过摄取高。心肌首次通过摄取分数是指一种特定的显像剂最初从血液中被心脏提取的量占流经区域总量的百分比, 理想值是 100%。¹⁸F-Flurpiridaz 心肌首次通过摄取分数明显高于²⁰¹Tl 和^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)^[5-6]。在离体大鼠心脏中,¹⁸F-Flurpiridaz 首次通过摄取分数约为 94%, 高于目前可用的 MPI 药物^[7-9], 且其即使在较高的血液流速下 (16.6 ml/min) 也保持不变。这是由于心肌线粒体密度高 (占心肌细胞体积的 20%~30%), Flurpiridaz 亲脂及其与 MC I 高度结合所致^[10]。上述研究表明,¹⁸F-Flurpiridaz 能更好地区分不同血流量的心肌区域, 特别是在心脏负荷期间, 这可能会改善对多支病变和轻~中度狭窄的检测。

2. 靶/本底比值佳、分布稳定。对实验猪的影像学研究表明: 在负荷和静息条件下, 与¹³N-NH₃·H₂O 显像相比,¹⁸F-Flurpiridaz 显像的心脏与血液、肺和肝脏的图像对比度较高^[11]。此外, 在大鼠中研究发现¹⁸F-Flurpiridaz 心脏摄取量明显高于^{99m}Tc-MIBI 心脏摄取量, 并保持稳定状态 1 h, 表明该药物在心肌无再分布^[5,6,11-12]。

三、心肌成像质量

多个显像研究表明心脏¹⁸F-Flurpiridaz PET 图像质量能达到优良等级^[4,6,11-13]。¹⁸F 发射的正电子射程仅为 1.03 mm, 明显短于⁸²Rb (8.6 mm)、¹⁵O (4.14 mm) 和¹³N (2.53 mm), 因此¹⁸F-Flurpiridaz PET 显像空间分辨率高, 而且心脏与周围器官的摄取对比度较高^[5,11-12]。在负荷和静息条件下, 心脏¹⁸F-Flurpiridaz 分布均匀, 可与¹³N-NH₃·H₂O 相媲美^[14]。II 期临床试验结果显示,¹⁸F-Flurpiridaz PET 负荷和静息显像的图像优良率均高于 SPECT 显像相应数据 (99.2% 和 88.5%, 96.9% 和 66.4%, 均 $P < 0.01$), PET 的诊断准确性优于 SPECT (90.8% 和 0.9%, $P < 0.01$)^[15]。该研究的结果还显示, 在冠状动脉造影证实有 CAD 的患者中, PET 所示可逆性缺损程度大于 SPECT ($P = 0.008$), ¹⁸F-Flurpiridaz 在诊断 CAD 方面优于 SPECT, 并提供了更好的图像质量。缺血再灌注损伤或心肌梗死模型和心肌缺血模型研究均提示¹⁸F-Flurpiridaz 显像具有检测心肌灌注缺损的价值^[5,11-13]。Sherif 等^[13]发现大鼠心肌梗死模型¹⁸F-Flurpiridaz 显像测量的心肌梗死大小和组织学检测结果有很好的相关性。

四、心肌血流绝对定量

PET MPI 能准确测定绝对心肌血流量 (myocardial blood flow, MBF) 和冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve,

CFR)^[16], 且不受“均衡性”缺血的影响^[17-18]。MBF 和 CFR 可被用来在冠状动脉微循环水平上评估动脉粥样硬化疾病, 因此 PET MPI 能够更完整、准确地评估冠状动脉血管疾病^[19]。CFR 和 MBF 受损可独立预测 CAD 和心血管死亡的风险增加^[20-21], PET MPI 绝对定量这 2 个指标为 CAD 早期患者疾病进展的危险分层提供了有用的数据^[22]。

Yu 等^[23]进行¹⁸F-Flurpiridaz 动态显像, 采用 3 室模型测量 MBF, 血液流动速率为 $0.2 \sim 3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 的 MBF 与放射性微球定量结果 (“金标准”) 有较好的相关性, 斜率接近统一 ($0.84, r = 0.88$); 但在血流受限区, MBF 在实验猪体内被低估。由于¹⁸F-Flurpiridaz 摄取分数高, 即使在高血流速率下, 也可以通过测量标准摄取值 (standardized uptake value, SUV) 及简化的无模型方法确定 MBF 和 CFR^[24]。

Packard 等^[25]完成了¹⁸F-Flurpiridaz 在人类的首次绝对定量测定, 结果发现, CAD 患者冠状动脉正常供血区 CFR 为 3.70 ± 0.39 , 而冠状动脉病变供血区 CFR 明显降低 (1.86 ± 0.59)。

五、运动负荷与药物负荷显像

负荷 MPI 是诊断 CAD 和危险分层的一种有效方法^[26]。与药物负荷相比, 运动负荷显像能提供更多信息。此外, 能够承受运动负荷的患者比药物负荷的患者心脏不良事件少^[27]。因此, 如果患者身体状况允许, 运动负荷是 MPI 的首选。¹⁸F-Flurpiridaz 物理半衰期合适, 可在运动负荷下进行显像^[23]。药物和运动负荷时均可在注射¹⁸F-Flurpiridaz 后早期显像, 且有更大的机会发现负荷引起的室壁运动异常。

六、CAD 诊断准确性、辐射剂量与安全性

在¹⁸F-Flurpiridaz 的 II 期试验中, 来自 21 个中心的 143 例患者接受了静息/负荷 PET 和 SPECT MPI, 86 例侵入性冠状动脉造影 (invasive coronary angiography, ICA) 患者中 PET 的灵敏度高于 SPECT (分别为 78.8% 和 61.5%, $P < 0.02$), 特异性无明显差异 (76.5% 与 73.5%); 部分冠状动脉造影阴性的患者中, 由于存在下壁衰减造成的可逆性缺损, SPECT MPI 呈假阳性, 而¹⁸F-Flurpiridaz PET MPI 在心肌中的分布均匀, 为真阴性^[15]。在非灵长类动物中, 静脉注射 185 MBq ¹⁸F-Flurpiridaz 未导致心电图记录发生变化, 平均有效剂量约为 ($0.015 0 \pm 0.000 8$) mSv/MBq, 转化为人体最大注射剂量为 670 MBq (有效剂量 < 10 mSv)^[23], 可以与¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 相媲美 (0.019 mSv/MBq)^[28]。研究显示,¹⁸F-Flurpiridaz 用于心脏显像, 即使在心脏受损的家兔中也不会引起血流动力学或心电图改变^[29]。在 I 期临床试验中, 也没有关于¹⁸F-Flurpiridaz 静息和负荷显像期间出现的不良事件的报道^[10]。

总之,¹⁸F-Flurpiridaz 是一种新开发的针对心肌细胞 MC I 的 PET MPI 显像剂, 其具有优越的首次通过摄取分数、靶/本底比值佳、分布稳定、心脏图像质量高、绝对定量检测心肌血流、CAD 诊断准确性高和低辐射剂量等优点。¹⁸F-Flurpiridaz PET MPI 可弥补 SPECT MPI 显像的大部分缺点, 具有广阔的临床应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Heidenreich PA, Trogon JC, Khavjou OA, et al. Forecasting the

- future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123(8): 933-944. DOI:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
- [2] Glover DK, Gropler RJ. Journey to find the ideal PET flow tracer for clinical use; are we there yet? [J]. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14: 765-768. DOI:10.1016/j.nuclcard.2007.09.019.
- [3] Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions[J]. *Semin Nucl Med*, 2014, 44(5): 333-343. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2014.06.011
- [4] Yalamanchili P, Wexler E, Hayes M, et al. Mechanism of uptake and retention of F-18 BMS-747158-02 in cardiomyocytes: a novel PET myocardial imaging agent[J]. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(6): 782-788. DOI:10.1016/j.nuclcard.2007.07.009.
- [5] Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, et al. BMS-747158-02: a novel PET myocardial perfusion imaging agent[J]. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(6): 789-798. DOI:10.1016/j.nuclcard.2007.07.008.
- [6] Huisman MC, Higuchi T, Reder S, et al. Initial characterization of an ¹⁸F-labeled myocardial perfusion tracer[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(4): 630-636. DOI:10.2967/jnumed.107.044727.
- [7] Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrite analogue and thallium[J]. *Circ Res*, 1989, 65(3): 632-639.
- [8] Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, et al. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow[J]. *Circulation*, 1981, 63(6): 1259-1272.
- [9] Mullani NA, Goldstein RA, Gould KL, et al. Myocardial perfusion with rubidium-82. I. Measurement of extraction fraction and flow with external detectors[J]. *J Nucl Med*, 1983, 24(10): 898-906.
- [10] Maddahi J, Czernin J, Lazewatsky J, et al. Phase I, first-in-human study of BMS747158, a novel ¹⁸F-labeled tracer for myocardial perfusion PET: dosimetry, biodistribution, safety, and imaging characteristics after a single injection at rest[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(9): 1490-1498. DOI:10.2967/jnumed.111.092528.
- [11] Nekolla SG, Reder S, Saraste A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer ¹⁸F-BMS-747158-02: comparison to ¹³N-ammonia and validation with microspheres in a pig model[J]. *Circulation*, 2009, 119(17): 2333-2342. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797761.
- [12] Higuchi T, Nekolla SG, Huisman MM, et al. A new ¹⁸F-labeled myocardial PET tracer: myocardial uptake after permanent and transient coronary occlusion in rats[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(10): 1715-1722. DOI:10.2967/jnumed.108.053967.
- [13] Sherif HM, Saraste A, Weidl E, et al. Evaluation of a novel ¹⁸F-labeled positron-emission tomography perfusion tracer for the assessment of myocardial infarct size in rats[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(2): 77-84. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.108.815423.
- [14] 王明芳,唐刚华,高晓,等. ¹³N-NH₃ · H₂O 动物体内分布及临床应用[J]. *中华核医学杂志*, 2002, 22(1): 50-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.9780.2848.2002.01.020.
Wang MF, Tang GH, Gao X, et al. Pharmacological experiment of ¹³N-ammonia as PET imaging agent[J]. *Chin J Nucl Med*, 2002, 22(1): 50-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2002.01.020.
- [15] Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F18 positron emission tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 469-477. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.022.
- [16] Salata BM, Singh P. Role of cardiac PET in clinical practice[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(12): 93. DOI:10.1007/s11936-017-0591-x.
- [17] Di Carli MF, Murthy VL. Cardiac PET/CT for the evaluation of known or suspected coronary artery disease [J]. *Radiographics*, 2011, 31(5): 1239-1254. DOI:10.1148/rg.315115056.
- [18] Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(8): 1230-1234. DOI:10.2967/jnumed.111.101840.
- [19] Shaw LJ, Min JK, Hachamovitch R, et al. Cardiovascular imaging research at the crossroads[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(3): 316-324. DOI:10.1016/j.jcmg.2009.11.010.
- [20] Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(2): 150-156. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.069.
- [21] Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2012, 126(15): 1858-1868. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.
- [22] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 830-840. DOI:10.1056/NEJMra061889.
- [23] Yu M, Nekolla SG, Schwaiger M, et al. The next generation of cardiac positron emission tomography imaging agents: discovery of flurpiridaz F-18 for detection of coronary disease [J]. *Semin Nucl Med*, 2011, 41(4): 305-313. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2011.02.004.
- [24] Sherif HM, Nekolla SG, Saraste A, et al. Simplified quantification of myocardial blood flow with flurpiridaz F 18: validation with microspheres in a pig model [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(4): 617-624. DOI:10.2967/jnumed.111.091850.
- [25] Packard RR, Huang SC, Dahlbom M, et al. Absolute quantitation of myocardial bloodflow in human subjects with or without myocardial ischemia using dynamic flurpiridaz F18 PET[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9): 1438-1444. DOI:10.2967/jnumed.114.141093.
- [26] 何作祥.心脏放射性核素显像:从诊断、危险性分层到治疗决策[J]. *中华核医学杂志*, 2005, 25(1): 5-6. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.01.001.
He ZX. Radionuclide cardiac imaging: from diagnosis, risk stratification to management-decision making [J]. *Chin J Nucl Med*, 2005, 25(1): 5-6. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.01.001.
- [27] Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, et al. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis[J]. *J Nucl Cardiol*, 2004, 11(5): 551-561. DOI:10.1016/j.nuclcard.2004.06.128.
- [28] Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with ¹⁸F-FDG PET/CT 1.0[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(5): 885-895.
- [29] Yu M, Bozek J, Guaraldi M, et al. Cardiac imaging and safety evaluation of BMS747158, a novel PET myocardial perfusion imaging agent, in chronic myocardial compromised rabbits[J]. *J Nucl Cardiol*, 2010, 17(4): 631-636. DOI:10.1007/s12350-010-9221-7.