

## · 临床研究 ·

# <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-焦膦酸盐显像在转甲状腺素心肌淀粉样变中的应用

任静芸<sup>1</sup> 任超<sup>1</sup> 杜延荣<sup>1</sup> 何山<sup>2</sup> 田庄<sup>2</sup> 刘鹏<sup>2</sup> 霍力<sup>1</sup> 李方<sup>1</sup> 张抒扬<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730; <sup>2</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院心内科 100730

通信作者:李方, Email: lifang@pumch.cn

**【摘要】目的** 评价<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-焦膦酸盐(PYP)显像在心肌转甲状腺素型淀粉样变(ATR)中的诊断价值。**方法** 前瞻性纳入自2018年12月至2019年7月因疑诊心肌淀粉样变于北京协和医院行<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP显像的17例[男9例,女8例,年龄(53.4±13.0)岁]患者,利用视觉评分及半定量方法[心脏/对侧比值(H/CL)],对照心肌或其他部位活组织检查(简称活检)结果及基因检测结果,判断该综合分析方法对心肌ATR的诊断价值。**结果** 17例患者中有5例视觉评分为2~3分,H/CL≥1.5,诊断为阳性,后续活检或基因检测为阳性,确诊为ATR;4例患者基因检测为阳性但无心脏症状,视觉评分0~1分,H/CL<1.5,考虑患者年龄较轻,体内淀粉样物质沉积尚未引起脏器病变;另有8例显像阴性患者视觉评分为0~1分,H/CL<1.5,其中2例后续穿刺活检证实为轻链型淀粉样变(AL),3例临床诊断为AL,余3例基本除外ATR。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP显像诊断ATR心脏受累的准确性为11/11。**结论** <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP显像有助于无创地诊断心肌ATR。

**【关键词】** 淀粉样变性;心肌;放射性核素显像;<sup>99</sup>m 锝焦磷酸盐

**基金项目:**国家重点研发计划(2016YFC0901500);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2018-I2M-3-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190911-00199

## Application of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-pyrophosphate in transthyretin cardiac amyloidosis

Ren Jingyun<sup>1</sup>, Ren Chao<sup>1</sup>, Du Yanrong<sup>1</sup>, He Shan<sup>2</sup>, Tian Zhuang<sup>2</sup>, Liu Peng<sup>2</sup>, Huo Li<sup>1</sup>, Li Fang<sup>1</sup>, Zhang Shuyang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Fang, Email: lifang@pumch.cn

**【Abstract】Objective** To evaluate the diagnostic value of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-pyrophosphate (PYP) in transthyretin cardiac amyloidosis. **Methods** From December 2018 to July 2019, 17 patients (9 males, 8 females, age: (53.4±13.0) years) with suspected cardiac amyloidosis underwent <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP imaging in Peking Union Medical College Hospital were prospectively included. Visual score and semi-quantitative values (heart to contralateral ratio, H/CL) of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP uptake were used to diagnose transthyretin amyloidosis (ATTR). Biopsies and genetic measurements were also developed to evaluate the diagnostic value of the imaging. **Results** Five of the 17 patients were diagnosed as ATTR with a visual score of 2~3, H/CL≥1.5, and confirmed with the biopsy or gene test. Four patients were diagnosed as ATTR with positive genetic results but no cardiac symptoms, and their visual scores were between 0 and 1 with H/CL<1.5. Considering the young age of the patients, amyloid deposition might have not yet caused visceral damage. Visual score of other 8 patients with negative <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP imaging were also between 0 and 1 with H/CL<1.5, 2 of 8 were confirmed with light chain amyloidosis (AL) by biopsy, 3 were clinically diagnosed as AL and 3 were ATTR excluded. The accuracy of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP imaging for diagnosing ATTR was 11/11. **Conclusion** <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP imaging is helpful for non-invasive diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis.

**【Key words】** Amyloidosis; Myocardium; Radionuclide imaging; Technetium Tc 99m pyrophosphate

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901500); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2018-I2M-3-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190911-00199

心肌淀粉样变是指淀粉样物质沉积于心肌导致的疾病,可导致心肌增厚、射血分数维持的限制性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、传导异常以及心脏交感神经和副交感神经失支配等症状,通常不可逆,该病严重影响患者寿命及生存质量<sup>[1-2]</sup>。心肌淀粉样变主要包括轻链型淀粉样变(light chain amyloidosis, AL)及转甲状腺素型淀粉样变(transthyretin amyloidosis, ATTR)。AL多由肿瘤或感染引起,通常为多脏器淀粉样变,病情较凶险,未经治疗预期生存多不超过6个月,主要的治疗方法为化疗<sup>[3]</sup>;ATTR包括遗传突变型(mutant ATTR, ATTRm)及野生型(wild type ATTR, ATTRwt),2种类型患者中均有转甲状腺素蛋白四聚体解离成单体,形成β折叠淀粉样纤维沉积在不同器官及组织中,导致相应的临床症状,治疗可采用肝移植或靶向药物等,预后较好,中位生存期约为43~75个月<sup>[4-5]</sup>。

不同类型的心肌淀粉样变治疗方式及预后存在巨大差异,因此对心肌受累的早期病因诊断和及时的针对性治疗非常重要。目前对心肌淀粉样变诊断及分型的“金标准”为心肌活组织检查(简称活检)<sup>[6]</sup>,但心肌活检风险较大,严重时可危及生命;经典超声心动图(ultrasonocardiography, UCG)表现为非特异性<sup>[7]</sup>,新型超声应变技术又尚未广泛应用于临床(对检查者及设备水平依赖性较高)<sup>[8]</sup>;MRI虽然特异性较高但需静脉注射钆造影剂,不能用于严重肾脏疾病患者(而淀粉样变患者肾功能通常受损)<sup>[9]</sup>。既往国外相关研究证实骨显像剂,包括<sup>99</sup>Tcm-双羧基双膦酸盐(dicarboxypropane diphosphonate, DPD)、<sup>99</sup>Tcm-焦磷酸盐(pyrophosphate, PYP)及<sup>99</sup>Tcm-羟亚甲基二膦酸盐(hydroxymethylene diphosphonate, HMDP)等对于心肌淀粉样变的诊断及分型有着较高的灵敏度及特异性,在一定程度上可以替代活检,并且可以进行预后判断及疗效评估<sup>[10-11]</sup>,但国内鲜见类似研究报道。本研究对疑诊心肌淀粉样变患者进行<sup>99</sup>Tcm-PYP显像,结合临床症状、实验室检查、病理及基因检测结果分析,探讨该方法对于心肌ATTR的诊断价值。

## 资料与方法

1. 研究对象。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。自2018年12月至2019年7月,前瞻性纳入17例于本院行<sup>99</sup>Tcm-PYP SPECT显像的疑诊心肌淀粉样变患者,其中男9例,女8例;患者年龄21~73(53.4±13.0)岁。

入选标准:符合条件(1)或(2)即可。(1)60岁以上患者,诊断为左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常(LVEF≥50%)的心力衰竭且UCG显示室间隔或左心室壁呈向心性增厚(厚度:男性≥12 mm,女性≥10 mm)。(2)符合以下1项或多项特征:①有ATTR家族史或活检示周围组织和(或)器官中存在淀粉样沉积;②双侧腕管综合征病史;③心电图示尽管左心室壁肥厚,但QRS波群电压仍偏低或正常(肢体导联中QRS波幅低于5 mm或胸导联中低于10 mm);④心脏MRI或超声检查诊断为心肌淀粉样变;⑤基因活检证实为ATTRm或有ATTRm家族史。排除标准:(1)无法经静脉进行显像剂注射或对<sup>99</sup>Tcm-PYP过敏者;(2)因各种原因无法平躺于检查床进行检查或严重幽闭恐惧症者;(3)孕妇。所有患者检查前均签署知情同意书。

2. <sup>99</sup>Tcm-PYP显像。显像设备为美国GE Discovery NM 630 SPECT仪。PYP药盒购自北京师范大学师宏药物研制中心,由本科室进行<sup>99</sup>Tcm标记,放化纯>90%。患者检查前无需禁食,静脉注射<sup>99</sup>Tcm-PYP 740 MBq,1 h后行胸部前位及左侧位显像,放大倍数1.45,矩阵256×256,达到750×10<sup>3</sup>计数时停止采集。胸部局部显像结束后行胸部SPECT断层显像,3°/帧,40 s/帧,旋转半径30 cm,双探头呈90°(L-Mode)。断层显像结束行全身前后位显像,采集速度16 cm/min。

3. 图像分析。由2位影像诊断经验丰富的核医学科医师双盲阅片。视觉评分法<sup>[12]</sup>:心肌无放射性摄取为0分,心肌有放射性摄取但程度低于肋骨放射性摄取为1分,心肌放射性摄取等于肋骨放射性摄取为2分,心肌放射性摄取大于肋骨放射性摄取为3分,2~3分可诊断为ATTR。另外,采用心脏/对侧比值(heart to contralateral ratio, H/CL)进行半定量分析:于前位图像上勾画心脏感兴趣区(region of interest, ROI),应尽量包括心脏但避开胸骨,于对侧胸部勾画镜像ROI(图1A),获得ROI内平均计数并计算H/CL,H/CL≥1.5可诊断为阳性<sup>[13]</sup>。

4. 诊断患者ATTR心脏受累的标准(满足以下3条中的1条)。(1)心肌活检证实为ATTR心脏受累;(2)其他部位活检证实为ATTR,且患者有明显的心脏症状,根据MRI等其他影像学检查高度怀疑心肌受累;(3)未行活检,但基因检测证实为ATTRm且患者有明显的心脏症状,根据其他影像学检查高度怀疑心肌受累。

5. 统计学处理。采用IBM SPSS 23.0软件分析

数据。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 定性资料以例数表示。对照心肌或其他部位活检及基因检测结果, 分析<sup>99m</sup>Tc-PYP SPECT 显像结合患者年龄以及血、尿轻链, 心脏超声, 心脏 MRI 检查结果对心肌 ATTR 的诊断价值, 计算诊断效能。

## 结 果

1. 诊断结果。<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像示 17 例患者中 3 例视觉评分为 0 分, 9 例为 1 分, 2 例为 2 分, 3 例为 3 分(图 1)。17 例中有活检或基因检测结果的患者 11 例(余 6 例患者拒绝活检或基因检测), 其中 5 例为心肌 ATTR(ATTRm), 2 例为心肌 AL, 余 4 例基因检测为阳性, 但无心脏症状及相关心脏受累的影像学表现, 临床除外 ATTR 心脏受累。5 例心肌 ATTR 患者的视觉评分为 2~3 分, H/CL 均  $\geq 1.5$ , 显像判定为阳性; 4 例基因检测为阳性但无心脏症状患者的视觉评分 0~1 分, H/CL < 1.5, 显像诊断为阴性; 2 例心肌 AL 患者视觉评分也为 0~1 分, H/CL < 1.5, 显像诊断为阴性。未行活检或基因检测的 6 例患者中, 3 例临床诊断为心肌 AL, 另外 3 例临床基本除外 ATTR, 该 6 例患者视觉评分均为 0~1 分, H/CL < 1.5, 显像诊断为阴性。<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像诊断 ATTR 心脏受累的灵敏度、阳性预测值均为 5/5, 特异性、阴性预测值均为 6/6, 准确性为 11/11。

2. 典型病例临床症状、检查结果及家系分析。

患者 1(女, 54 岁)临床症状为视物模糊、听力下降、行走不稳及高度房室传导阻滞; UCG 疑诊淀粉样变;<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像视觉评分为 2 分, H/CL = 1.79; 心肌活检结果符合心肌淀粉样变表现, 基因检测存在 c.149T>C, p.V50A 突变, 确诊为 ATTRm。患者 2(女, 52 岁)为患者 1 的妹妹, 临床表现与患者 1 类似,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像视觉评分为 2 分, H/CL = 1.54(图 1C); 未行心肌活检, 但基因检测结果也存在 c.149T>C, p.V50A 突变, 临床确诊为 ATTRm。患者 3(男, 70 岁)临床表现为感觉运动性周围神经病、房颤, 左侧腓肠神经及腹壁脂肪病理检查结果为阳性, 确诊为淀粉样变半年, 按 AL 化疗后效果不佳,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像提示患者为心肌 ATTR(图 2A~2C), 后续基因检测提示存在 c.148G>A, p.V50M 突变, 确诊为 ATTRm。患者 3 的侄女患者 4(57 岁)及患者 3 的 2 个女儿[患者 5(47 岁)、6(45 岁)]基因检测也均为阳性, 患者 4 存在下肢麻木但无心脏症状, 患者 5、6 均无任何临床症状且 UCG 未见异常,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像均为阴性(图 2D~2I)。患者 7(女, 37 岁)临床表现为心肌肥厚、限制性心肌病及蛛网膜下腔出血, 其母亲因风湿性心脏病过世, 妹妹因动静脉瘘术后过世, 母亲的 2 位妹妹也因不明原因过世, 临床高度疑诊 ATTRm,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像阳性, 后续基因检测也为阳性, 确诊为 ATTRm。患者 8(男, 47 岁)临床表现为心力衰竭、心功能Ⅲ级, 其母因心力衰竭去世, 该患

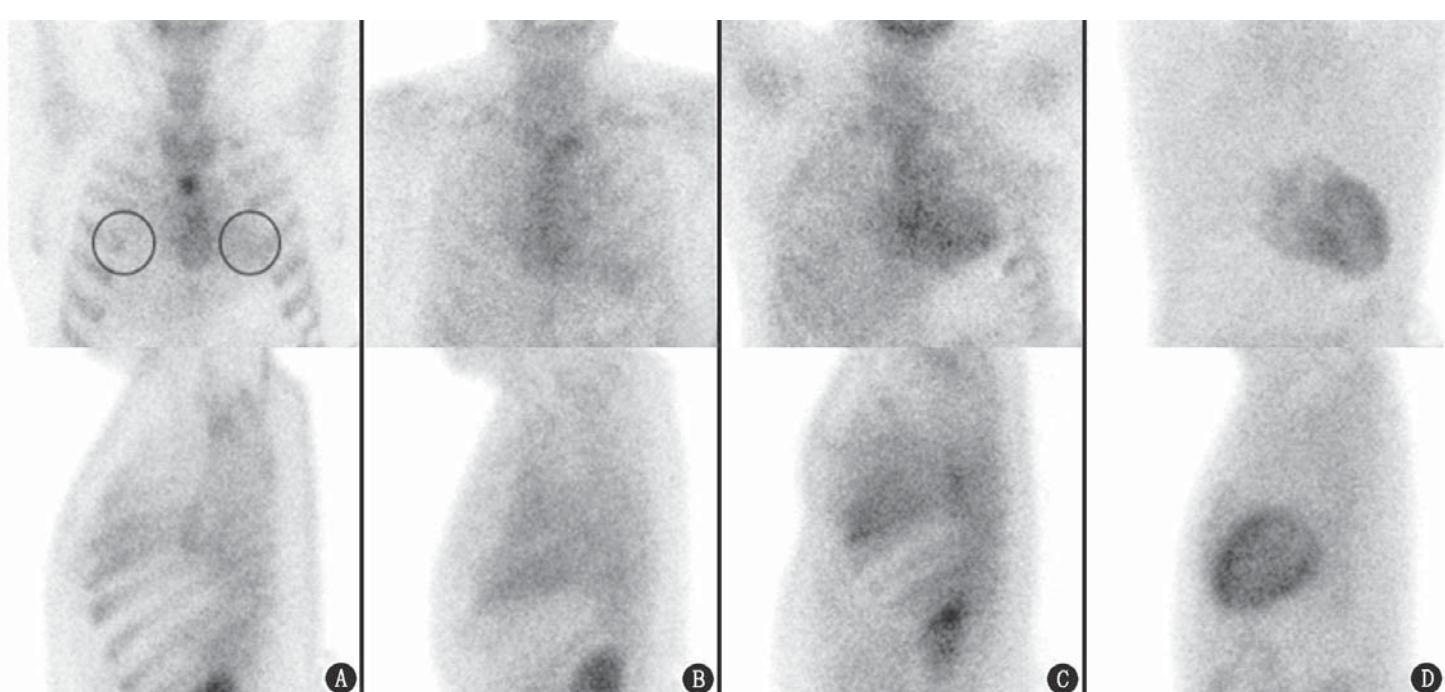


图 1 <sup>99m</sup>Tc-PYP 显像心肌不同程度放射性摄取(视觉评分)图像(胸部正位及左侧位)。A. 转甲状腺素型淀粉样变(遗传突变型; ATTRm)基因检测阳性患者(男, 21 岁)的显像图示心肌基本无放射性摄取, 视觉评分为 0 分(○示感兴趣区); B. 临床疑诊心肌淀粉样变患者(男, 73 岁)的显像图示心肌有轻微放射性摄取但程度低于肋骨放射性摄取, 视觉评分为 1 分; C. 临床疑诊心肌淀粉样变患者(女, 52 岁)的显像图示心肌放射性摄取与肋骨放射性摄取相似, 视觉评分为 2 分; D. 临床疑诊心肌淀粉样变患者(男, 47 岁)的显像图示心肌放射性摄取明显增高, 视觉评分为 3 分, 骨骼摄取明显减低。

者心脏 MRI 提示心肌淀粉样变,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像提示 ATTR(图 1D),后续基因检测为阳性,确诊为 ATTRm。患者 8 的儿子患者 9(21 岁)基因检测也为阳性,但无任何临床症状,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像阴性(图 1A)。

## 讨 论

既往认为心肌 ATTR 是一种罕见病,但国外 1 项<sup>99m</sup>Tc-DPD 显像研究表明,很多不明原因的 HFP EF 可能由心肌 ATTR 引起,特别是在老年人中心肌 ATTR 发病率被大大低估<sup>[2]</sup>。Castaño 等<sup>[14]</sup>的研究表明,在 >60 岁、室壁厚度 >12 mm 的 HFP EF 患者中,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像示 13% 的患者为 ATTRwt;对 >85 岁的 HFP EF 患者尸检的结果显示有 25% 为 ATTRwt,证实心肌 ATTR,特别是 ATTRwt 发病率并不低。对 ATTR 的早期诊断及针对性治疗非常重要。目前针对 ATTR 的治疗药物都是为了防止淀粉样蛋白进一步沉积,并不能对已沉积的淀粉样蛋白进行降解(即不能逆转病程),氯苯唑酸(Tafamidis)已获美国食品与药

物管理局批准用于治疗心肌 ATTR,还有一些针对肝转甲状腺素合成的小分子干扰核糖核酸类药物还在临床试验阶段<sup>[15]</sup>。

本研究结果示,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像可以无创诊断 ATTR 心肌受累(心肌 ATTR),采用视觉评分 2~3 分、H/CL ≥ 1.5 的阳性诊断标准可以将 ATTR 与 AL 患者及其他肥厚型心肌病变区分开来,这一结果与既往研究报道相似<sup>[16]</sup>。Bokhari 等<sup>[13]</sup>的研究显示,当以 H/CL > 1.5 为阳性诊断标准时,区分心肌 ATTR 及 AL 患者的灵敏度为 97%,特异性为 100%;本研究中使用 1.5 为诊断阈值,诊断心肌 ATTR 患者的灵敏度为 5/5、特异性为 6/6。另外,H/CL 对判断患者预后也有一定价值:Castaño 等<sup>[16]</sup>对心肌 ATTR 患者进行了 5 年随访,经 Kaplan-Meier 分析证实 H/CL ≥ 1.6 的患者生存较差。值得注意的是,本研究中活检或基因检测确诊的 ATTR 患者均为 ATTRm,该检查方法在 ATTRwt 中的诊断效能有待进一步研

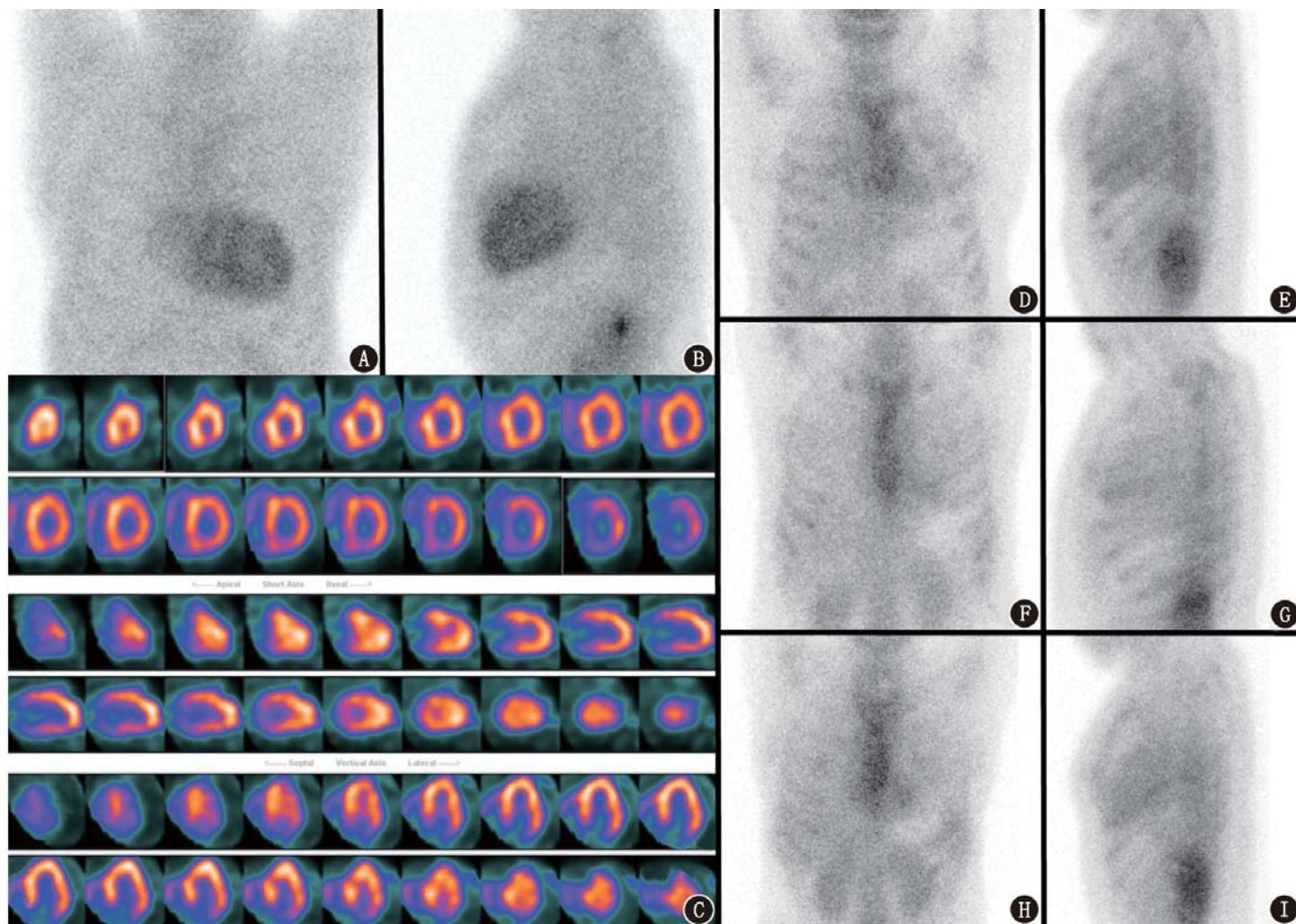


图 2 1 个转甲状腺素型淀粉样变(遗传突变型;ATTRm)家系的<sup>99m</sup>Tc-焦磷酸盐(PYP)显像图。A,B. ATTRm 患者(男,70岁)的胸部正位及左侧位显像图示心肌放射性摄取明显增高,视觉评分为 3 分,心脏/对侧比值(H/CL)=2.26,骨骼摄取减低;C. 同一患者的胸部 SPECT 断层显像示心肌放射性摄取增高;D,E. ATTRm 患者(图 A 患者的侄女,57岁)的胸部正位及左侧位显像图,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像阴性;F,G. ATTRm 患者(图 A 患者的女儿,47岁)的胸部正位及左侧位显像图,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像阴性;H,I. ATTRm 患者(图 A 患者的女儿,45岁)的胸部正位及左侧位显像图,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像阴性

究。本研究中有 4 例基因检测阳性但是<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像为阴性,为 ATTRm 家系患者,显像阴性可能的原因是该 4 例患者均较年轻,尚未出现淀粉样沉积或淀粉样沉积的量尚未引起临床症状,不能被相关影像学方法检出。Piekarski 等<sup>[17]</sup>将<sup>99m</sup>Tc-DPD 及<sup>123</sup>I-间碘苄胍(iodoenzylguanidine, MIBG)做了对比研究,结果显示在 ATTRm 患者中,<sup>123</sup>I-MIBG 可以比<sup>99m</sup>Tc-DPD 更早检出心脏受累,从而可以使临床更早对患者进行治疗。因此,对于 ATTRm 基因阳性但<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像阴性患者可积极进行<sup>123/131</sup>I-MIBG 显像及<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像随访,便于在淀粉样物质沉积于心脏早期发现并进行治疗,有利于疾病的早期干预及改善患者预后。

ATTR 与 AL 摄取<sup>99m</sup>Tc-PYP 差异的机制尚未完全清楚,有学者对两者的活检结果进行了评估,发现 ATTR 患者中微小钙化的密度明显高于 AL 患者,但也有少数 AL 患者与 ATTR 微小钙化的数量相当<sup>[18]</sup>。因此需注意,虽然本研究中 2 例 AL 患者视觉评分为 0~1 分,H/CL 均<1.5,但既往研究发现有部分 AL 患者心肌也有<sup>99m</sup>Tc-PYP 摄取<sup>[13]</sup>,造成假阳性。虽然这部分患者比例较低,但是由于 AL 患者若不经积极治疗预后很差,若将这部分 AL 患者误诊为 ATTR,可能会延误患者的治疗。另外,由于对 AL 患者采用的治疗方法为化疗,不良反应较大,诊断淀粉样变的类型时应首先除外 AL。AL 患者常伴有血、尿轻链蛋白阳性,有多中心研究表明,心脏摄取评分 2~3 分联合血、尿单克隆蛋白检测结果阴性对于 ATTR 患者的诊断阳性预测值可达到 100%,可以在一定程度上代替活检<sup>[11]</sup>,因此患者血、尿轻链结果也非常重要。如本研究中有 1 例患者症状、体征为胸闷、心包积液,MRI 疑诊心肌淀粉样变,心肌活检阳性,但尿 λ 轻链升高、κ 轻链降低,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像为阴性,最终临床诊断为 AL,化疗 2 程后患者症状缓解。

需注意:视觉评分及 H/CL 在观察者间差异较大,勾画 ROI 位置不同可能导致 H/CL 差异较大。本研究中患者 2 的 H/CL 比值为 1.54,若轻微改变 ROI 位置就可能导致 H/CL<1.5,造成假阴性诊断。勾画 ROI 应注意避开胸骨、膈肌,对于一些肋骨骨折的患者应注意避开病灶,避免因肋骨局灶性摄取造成比值不准确;对于有心包积液、胸腔积液、乳房假体植入的患者,断层显像可辅助诊断。近年来一些学者进行了 SPECT/CT 定量分析研究,如 Ross 等<sup>[19]</sup>进行了<sup>99m</sup>Tc-DPD SPECT/CT 显像定量分析,

并将结果与心脏 MRI 测量的细胞外体积分数(extracellular volume fraction, ECV)进行比较,结果显示 SPECT/CT 定量结果与 ECV 数据存在线性关系。定量分析可避免勾画 ROI 时的观察者间差异,数据更为准确,且在一些特殊情况(如患者有乳房假体植入、胸腔/心包积液)时不受影响,更可能在患者后续疗效评估中发挥作用。

<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像早期曾应用于心肌梗死的检出<sup>[20]</sup>,但由于<sup>99m</sup>Tc-MIBI 的广泛应用逐渐被弃用,其在心肌淀粉样变诊断中的应用属于“老药新用”,诊断价值好,并可以指导临床治疗、评估患者预后,但诊断时有许多注意事项。首先,收集患者的病史(年龄、临床症状以及家族史),血、尿轻链测定结果、心脏超声以及 MRI 检查结果,对正确解读核医学图像至关重要,有助于准确的分型并进一步诊断病因。其次,诊断时可进行联合显像,如先用淀粉特异性显像剂[常用<sup>11</sup>C-匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound-B, PIB)]观察全身可能存在淀粉样病变的器官,如除心脏外还累及了其他器官,结合血、尿轻链测定结果倾向诊断为 AL 时,需要进行化疗;如只累及心脏,则需要结合骨显像、实验室检查结果鉴别是 AL 还是 ATTR,骨显像与血、尿轻链蛋白测定相结合诊断 ATTR 特异性很高,但也有假阳性和假阴性的存在,断层显像和详细的病史信息对甄别有帮助。可能造成<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像诊断 ATTR 假阳性的因素有:(1)AL;(2)心血池显影;(3)载脂蛋白(apolipoprotein, APO)-A1 型淀粉样变<sup>[21]</sup>;(4)局灶性摄取,包括陈旧性心肌梗死、肋骨骨折、骨转移(肋骨/胸骨/椎体)造成的摄取。可能造成假阴性的因素有:(1)ATTR 早期;(2)乳腺假体植入;(3)心包积液、胸腔积液;(4)某些基因突变型 ATTR(Phe64Leu, Thr59Lys);(5)其他长纤维病变;(6)注射显像剂后等待显像的时间过久。

本研究存在的局限性:(1)纳入患者较少;(2)部分患者由于症状较重或其他自身原因未行心肌活检,无法将<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像结果与心肌活检病理进行对照;(3)所用的视觉评分及 H/CL 受图像处理及观察者间差异性影响较大。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Murphrey MD, Foreman KL, Klassen-Fischer MK, et al. From the radiologic pathology archivesimaging of osteonecrosis: radiologic-pathologic correlation [J]. Radiographics, 2014, 34 (4): 1003-1028. DOI:10.1148/rg.344140019.

- [2] Castaño A, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling wild-type transthyretin cardiac amyloidosis as a significant and potentially modifiable cause of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Eur Heart J, 2015, 36(38): 2595-2597. DOI:10.1093/eurheartj/ehv328.
- [3] 李莹莹.转甲状腺素蛋白相关心肌淀粉样变的认识及诊断进展 [J].中国循环杂志, 2018, 33(8): 826-829. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2018.08.022.
- Li YY. Progress in recognition and diagnosis of transthyroxine protein-related myocardial amyloidosis [J]. Chin Circ J, 2018, 33(8): 826-829. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2018.08.022.
- [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. DOI:10.1001/archinte.165.12.1425.
- [5] 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. DOI:10.13220/j.cnki.jipr.2017.02.010.
- Tian Z, Zhang SY, Fang Q. Advances in drug development of transthyretin amyloidosis [J]. J Int Pharm Res, 2017, 44(2): 140-144. DOI:10.13220/j.cnki.jipr.2017.02.010.
- [6] Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, et al. How to diagnose amyloidosis [J]. Intern Med J, 2014, 44(1): 7-17. DOI:10.1111/imj.12288.
- [7] Stricagnoli M, Cameli M, Incampo E, et al. Speckle tracking echocardiography in cardiac amyloidosis [J]. Heart Fail Rev, 2019, 24(5): 701-707. DOI:10.1007/s10741-019-09796-z.
- [8] Quarta CC, Falk RH. Longitudinal strain imaging in light-chain cardiac amyloidosis; can it help to refine the approach to treatment? [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(12): 1077-1078. DOI:10.1016/j.jacc.2012.06.007.
- [9] Perugini E, Rapezzi C, Piva T, et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance [J]. Heart, 2006, 92(3): 343-349. DOI:10.1136/hrt.2005.061911.
- [10] Treglia G, Glaudemans AWJM, 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. DOI:10.1007/s00259-018-4013-4.
- [11] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis [J]. Circulation, 2016, 133(24): 2404-2412. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- [12] Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): 1076-1084. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.073.
- [13] Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. <sup>99m</sup>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. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
- [14] Castaño A, Manson DK, Maurer MS, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in older adults: optimizing cardiac imaging to the corresponding diagnostic and management goal [J]. Curr Cardiovasc Risk Rep, 2017, 11: 17. DOI:10.1007/s12170-017-0541-x.
- [15] Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis [J]. Circulation, 2019, 139(4): 431-443. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831.
- [16] Castaño A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis [J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(8): 880-889. DOI:10.1001/jamacardio.2016.2839.
- [17] Piekarzki E, Chequer R, Algalarondo V, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(7): 1108-1118. DOI:10.1007/s00259-018-3963-x.
- [18] Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis [J]. Cardiovasc Pathol, 2016, 25(5): 413-417. DOI:10.1016/j.carpath.2016.07.001.
- [19] Ross JC, Hutt DF, Burniston M, et al. Quantitation of <sup>99m</sup>Tc-DPD uptake in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis [J]. Amyloid, 2018, 25(3): 203-210. DOI:10.1080/13506129.2018.1520087.
- [20] 颜彦, 诸骏仁, 黄钢. <sup>99</sup>Tcm-PYP/<sup>99</sup>Tcm-MIBI 心肌显像测定心肌梗塞范围的实验研究 [J]. 中华核医学杂志, 1999, 19(1): 18. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.1999.01.030.
- Yan Y, Zhu JR, Huang G. The experimental study of <sup>99</sup>Tcm-PYP/<sup>99</sup>Tcm-MIBI myocardial imaging to determine the extent of myocardial infarction [J]. Chin J Nucl Med, 1999, 19(1): 18. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.1999.01.030.
- [21] Quarta CC, Obici L, Guidalotti PL, et al. High <sup>99m</sup>Tc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy [J]. Amyloid, 2013, 20(1): 48-51. DOI:10.3109/13506129.2012.746938.

(收稿日期:2019-09-11)