

## SPECT 在下肢动脉疾病中的应用及进展

郭娜 张卫方

北京大学第三医院核医学科 100191

通信作者:张卫方, Email: tsy1997@126.com

**【摘要】** 下肢动脉疾病(LEAD)指下肢动脉慢性进行性粥样硬化过程,继发下肢疼痛、间歇性跛行、难愈性溃疡等,降低患者生存质量,甚者危及生命。SPECT 可定量评估下肢血流灌注,灵敏度高,在 LEAD 早期诊断、病情评估、治疗方案制定及疗效评估中具有一定优势。放射性核素标记的分子靶向显像剂可直接显示缺血诱导的血管新生过程。该文就 SPECT 在 LEAD 中的应用及进展进行综述。

**【关键词】** 动脉粥样硬化;下肢;体层摄影术,发射型计算机,单光子;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200316-00104

### Application and progress of SPECT in patients with lower extremity artery disease

Guo Na, Zhang Weifang

Department of Nuclear Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhang Weifang, Email: tsy1997@126.com

**【Abstract】** Lower extremity artery disease (LEAD) is a progressive atherosclerotic process that results in progressive limb ischemia leading to life-altering claudication, nonhealing ulcers, limb amputation, which reduces the patient's quality of life and even threatens life. SPECT can provide noninvasive quantitative evaluation of lower extremity blood perfusion with high sensitivity, and has advantages on patient management, such as early detection, severity evaluation, treatment protocol development and therapeutic effect monitoring. Moreover, radionuclide-labeled molecular targeting imaging agents can directly show ischemia-induced angiogenesis. This article reviews the application and progress of SPECT in LEAD.

**【Key words】** Atherosclerosis; Lower extremity; Tomography, emission-computed, single-photon; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200316-00104

下肢动脉疾病(lower extremity artery disease, LEAD)指下肢动脉慢性进行性粥样硬化过程,受累动脉内膜增厚、管腔狭窄或闭塞,引起供血区域进行性缺血,并继发间歇性跛行、皮温降低、静息痛、难愈性溃疡等临床表现。全球范围内约有 2.02 亿人口受此疾病困扰,主要为中老年人群,65 岁以上者发病率呈指数上升<sup>[1]</sup>。患者生活质量降低,严重者将面临截肢乃至死亡等风险。LEAD 常为全身性动脉硬化病变在下肢的表现,LEAD 患者发生心肌梗死、脑梗死等心血管缺血性事件的风险增高,早期诊断并尽早采取干预措施非常重要<sup>[1]</sup>。目前 LEAD 的诊断及评估主要依靠踝臂指数(ankle-brachial indices, ABI)、超声、CT 动脉造影(CT angiography, CTA)、MR 动脉造影(MR angiography, MRA)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、SPECT 及 PET 等手段。其中,SPECT、PET 显像运用放射性显像剂评估血流灌注、氧和程度、代谢及血管新生等生物学过程,灵敏度较高。随着图像融合技术的发展,SPECT/CT、PET/CT 在发挥核素显像优势的同时,提供脏器或病变较为精细的解剖结构信息,在定量评估中发挥着更大的应用价值。笔者就 SPECT 在 LEAD 中的应用进展进行综述。

#### 一、SPECT 下肢血流灌注显像在 LEAD 中的临床应用

##### 1. 临床常用显像剂及显像原理。<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的化合物及<sup>201</sup>Tl

是最常用的下肢血流灌注显像剂。<sup>201</sup>Tl 生物学性质与钾相似,通过钠-钾泵主动转运进入存活细胞,静脉注射后,骨骼肌的摄取反映心输出量的分布情况,可较为准确地评估骨骼肌血流灌注<sup>[2]</sup>。但<sup>201</sup>Tl 需要回旋加速器生产,且物理半衰期相对较长(73 h), $\gamma$ 射线能量较低(主要 60~80 keV),图像质量欠佳,因而逐步被<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的化合物所取代。<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup> 发射出 140 keV 的  $\gamma$  射线,物理半衰期较短(6 h),因此在提高图像质量的同时,患者所受辐射剂量也相对较低。<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)及<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-替曲膦(tetrofosmin, TF)是目前临床普遍使用的心肌灌注显像剂,但国内此类显像剂在下肢血流灌注评估方面应用尚少。<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 是一种脂溶性、正一价小分子化合物,通过被动扩散进入骨骼肌细胞,并与胞内蛋白牢固结合,再分布现象不明显。<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-TF 显像原理与<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 相似,不同之处在于<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-TF 血浆清除率高,肝肺清除快,注射后 5 min 即可获得高质量图像。此外,<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-大颗粒聚合人血清白蛋白(macroaggregated albumin, MAA)作为目前临床普遍使用的肺灌注显像剂,也可用于下肢血流灌注评估。经腹主动脉内注射后,<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-MAA 随血流部分嵌顿在毛细血管网或毛细血管前小动脉,嵌顿颗粒数与局部血流灌注量成正比。但腹主动脉内注射属有创性操作,可在 DSA 操作同时进行<sup>[3]</sup>。

常规显像方法是静息或运动状态下,经静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 或 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -TF,约 15 min 后行双下肢静态采集,使用低能高分辨准直器,能窗 10%~20%,能峰 140 keV,条件允许的情况下可行断层采集<sup>[3-4]</sup>。

2. 下肢缺血严重程度评估。下肢血流灌注显像中,健康人群双下肢放射性分布对称,无异常减低或缺损,而 LEAD 患者下肢缺血区域放射性减低甚至缺损,减低程度与症状严重程度显著相关<sup>[5]</sup>;尤其当侧支循环较为丰富而使常规血管检查存在误导,或因解剖变异致使超声探查较为困难时,在选择有创性 DSA 前,可考虑先行下肢肌肉血流灌注显像评估病情严重程度。传统 SPECT 半定量评估方法包括 2 种:患侧与健侧下肢放射性计数比值;若双下肢均受累,则采用下肢感兴趣区放射性计数与全身总计数比值<sup>[5-6]</sup>。随着断层及图像融合技术的发展,注射剂量与体质量标准化后的标准摄取值(standardized uptake value, SUV)、下肢肌肉-本底计数比值(lower limb muscle-to-background ratio, LMBR)等参数可更准确地反映下肢肌肉血流灌注情况<sup>[4,7-8]</sup>。Alvelo 等<sup>[7]</sup>运用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -TF SPECT/CT 显像发现,严重下肢缺血糖尿病患者足部不同血管区 SUV 显著低于健康受试者,且检出了 ABI 未能发现的微循环灌注异常;因此,SPECT/CT 能对足部血流灌注进行更精准的分区评估,为靶向治疗提供依据。Hashimoto 等<sup>[8]</sup>运用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -TF SPECT/CT 显像获取 LMBR,定量评估 LEAD 患者下肢缺血严重程度,并随访观察截肢、心脑血管意外等主要不良事件的发生情况,发现低 LMBR 组主要不良事件发生率大于高 LMBR 组,提示除血流灌注定量评估外,LMBR 对患者预后具有潜在预测价值。

3. 早期诊断无症状 LEAD。SPECT 显像灵敏度高,能早期发现下肢骨骼肌血流灌注的减低,在无症状 LEAD 诊断中有更大优势。全身 $^{201}\text{Tl}$ 显像可显示 ABI 未能识别的无症状性下肢血流灌注异常<sup>[6]</sup>。顾静等<sup>[9]</sup>运用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT/CT 显像发现,尚无临床证据(如腓肠肌疼痛、行走困难及皮肤溃疡等)支持的长期糖尿病患者下肢肌肉血流储备量(perfusion reserve, PR)显著低于非糖尿病受试者,提示该检查技术有助于在微循环和组织灌注水平发现细微改变,可为评估外周动脉疾病引起功能紊乱提供客观的定量分析技术。Celen 等<sup>[10]</sup>运用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 显像发现,对于病史、临床体格检查及超声均无 LEAD 证据的 II 型糖尿病女性患者(病史大于 10 年),其小腿肌肉 PR 显著低于健康女性受试者,表明 SPECT 可早期反映糖尿病患者下肢微循环灌注受损情况;且同一个体不同时间显像结果差异平均约为 2.5%,具有较好的可重复性。Manevska 等<sup>[11]</sup>及顾静等<sup>[9]</sup>的研究亦验证了上述结论。此外, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 显像提示无 LEAD 相关症状的肥胖症及类风湿关节炎患者下肢 PR 亦显著低于健康人群<sup>[12-13]</sup>。Li 等<sup>[14]</sup>使用希尔函数分析 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 显像数据,发现 ABI 正常的糖尿病患者下肢骨骼肌最大灌注计数及达峰时间已出现显著异常。因此,运用 SPECT 显像早期发现亚临床 LEAD,有助于早期采取干预及治疗措施,远期改善患者生活质量及预后。

4. 指导治疗及疗效评估。SPECT 下肢血流灌注显像可间接反映缺血诱导的血管新生<sup>[15]</sup>,在 LEAD 血运重建及血管新生疗法效果评估中具有一定应用前景。Yamagami 等<sup>[16]</sup>

报道了 1 例下肢动脉闭塞症患者,临床表现为左下肢剧烈静息痛,行肝细胞生长因子基因治疗后症状明显改善,同时 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 显像示左下肢微循环灌注显著改善,但 MRA 未检测到任何侧支血管的发育。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -TF 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA SPECT 显像可探测骨髓单个核细胞移植所诱导的血管新生,定量评估微循环灌注及血流分布情况,且 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA 可间接估测新生血管管径<sup>[3]</sup>。Li 等<sup>[14]</sup>研究证实 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 显像可有效评估血管内介入治疗后下肢循环改善情况。近期,Chou 等<sup>[4]</sup>的研究首次展示了 SPECT/CT 显像用于定量评估球囊血管成形术后足部特定三维血管区微血管灌注改变的实用性。

此外,部分临床前研究为血管新生疗法的改进提供了依据。Hendrikx 等<sup>[17]</sup>对小鼠后肢缺血模型行激光多普勒血流成像(laser Doppler perfusion imaging, LDPI)和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 显像,评估基线、股动脉结扎术后即刻、术后第 3、7 和 14 天 5 个时间点的血流灌注情况, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 示第 7 天血流灌注恢复至基线水平,明显快于 LDPI(14 d),尸检病理示第 7 天患肢侧支血管管径已显著增宽,可见诱导动脉生成的治疗窗口实际较 LDPI 所示短得多,SPECT 显像结果更接近病理过程。

5. 其他显像剂及相关临床应用。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -焦磷酸盐(pyrophosphate, PYP)可与损伤骨骼肌细胞中的羟基磷灰石晶体结合而浓聚其中。Hendrikx 等<sup>[17]</sup>发现小鼠股动脉结扎后 3 d 患肢 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 摄取达高峰,并于第 14 天恢复至基线水平,与病理脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)法(反映细胞凋亡)所见基本一致。此外, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二磷酸盐(methylene diphosphonate, MDP)亦可用于坏死肌肉检出<sup>[18]</sup>。对于发生肌肉缺血坏死的 LEAD 患者, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT 显像可用于评估受累范围及严重程度,辅助制定治疗策略,必要时勾画坏死物切除的最佳范围。

## 二、分子靶向显像剂评估血管新生

血管新生指在组织缺血或乏氧的情况下,血管内皮细胞增殖分化,在已有微血管网基础上形成新生毛细血管,可发生于心肌梗死、脑梗死及 LEAD,是由多种血管生成因子共同参与的多步过程,为干预治疗和分子影像学提供了广泛靶标。其中,血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、VEGF 受体(VRGF receptor, VEGFR)及整合蛋白等被视为最佳影像学靶标<sup>[19-20]</sup>。

基于血管生成因子及干细胞的促血管新生疗法可促进缺血组织血供恢复,减轻症状并降低截肢风险<sup>[21]</sup>。放射性核素标记的血管新生靶向显像剂可用于定位乏氧最严重、坏死风险最高的骨骼肌区域,在指导促血管新生疗法实施及疗效评估中具有广阔应用前景。通过检测 VEGFR 可直接识别乏氧组织<sup>[22]</sup>。在小鼠后肢缺血模型中,左侧股动脉结扎后 5 d, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)-单链 VEGF(single-chain VEGF, scVEGF)(可与 VEGFR 特异性结合)SPECT 显像及尸检  $\gamma$  计数示左右肢显像剂摄取较健侧增高,且免疫组织化学检测证实相应区域 VEGFR 表达上调<sup>[22]</sup>。 $\alpha_3\beta_3$  整合素是

调节血管生成的重要生物标志物,几乎仅在新生血管系统中表达,可被精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)特异性识别并相互结合。Goggi 等<sup>[23]</sup>对小鼠后肢缺血模型行 SPECT 检查,发现辛伐他汀治疗组<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-RGD 显像剂摄取显著高于安慰剂组,检测灵敏度高于 MRI 时间飞跃法血管成像,免疫组织化学检测 VEGF 及 CD31 表达增加。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-RGD 显像剂可与血管新生活跃区域的内皮细胞靶向结合,SPECT 显像表现为放射性摄取增高,直接反映血管新生活跃程度。Tekabe 等<sup>[24]</sup>在糖尿病及非糖尿病小鼠后肢缺血模型中应用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-RGD SPECT 显像证实糖基化终产物的表达可抑制血管新生,提示这种手段可无创性追踪血管新生因子修饰后的改变。此外,部分<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-RGD 显像剂可浓聚于炎性粥样硬化斑块,为识别高风险斑块、评估患者急性血管事件发生的整体风险提供了一种潜在的非侵入性手段<sup>[25]</sup>。已有临床研究证实了部分<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-RGD 显像剂应用于健康人群的有效性<sup>[26]</sup>。血管新生疗法是 LEAD 治疗中常规血运重建法的重要补充<sup>[21]</sup>,随着其推广应用,此类靶向显像剂的临床需求亦将逐渐增大。

### 三、与其他常用诊断方法的比较

ABI 测定是无创性血管检查中最基本的方法,易操作、可重复,可初步评估动脉阻塞和肢体缺血程度,但不能评估微血管病变,且动脉壁钙化或弹性降低会导致假性高血压,因此 ABI 准确性有限<sup>[27]</sup>。超声是目前临床首选筛查方法,具有相对廉价、无辐射、简便快捷等优点,可判断动脉狭窄或闭塞的部位和程度,但超声穿透深度有限,且准确性尚受限于仪器及操作者的水平,同时在探测微循环灌注方面灵敏度低于 SPECT<sup>[12,17]</sup>。MRI 空间分辨率较高,动脉自旋标记、血氧水平依赖的功能 MRI 等检查技术可评估患者下肢全层组织血流灌注及氧合状态,但 MRI 对静息状态血流灌注探测较不灵敏,常需配合运动等手段激发下肢反应性充血以产生充足血流量,体内有铁磁性金属植入物时亦不宜行 MRI 检查<sup>[28]</sup>;此外,目前 MRI 的灵敏度及可用分子探针较核素显像相对匮乏<sup>[20]</sup>。CTA 通过注射碘对比剂使血管形态可视化,但受动脉壁钙化影响,对远端小动脉显影欠佳。尽管 DSA 仍是 LEAD 诊断的“金标准”,但随着对 LEAD 认识的深入,临床对无创性检查的需求日益增加,有创性 DSA 已很少单独用于诊断<sup>[1]</sup>。此外,CTA 及 DSA 不适用于肾功能较差或碘对比剂过敏的患者,而 SPECT 下肢血流灌注显像剂相对安全,目前无明确禁忌证,适用于此类患者<sup>[29]</sup>。

### 四、总结与展望

LEAD 累及人群较为广泛,早期诊断、尽早干预有助于改善患者生活质量,减少不良事件的发生。SPECT 显像灵敏度高,可作为结构影像诊断技术的补充,在亚临床 LEAD 检出中独具优势,对已有症状的患者,可评估病变严重程度,指导血运重建及血管新生疗法的实施并评价疗效。随着图像融合技术的发展,SPECT/CT 将功能、代谢及生化影像与同机 CT 解剖结构影像实时融合,一定程度上克服了 SPECT 空间分辨率较低的缺点,为临床提供了更加客观、全面、准确的诊断依据。放射性核素标记的血管新生靶向显像剂在指导促血管新生疗法实施及后续疗效评估中具有潜在应用价值。相信在不久的将来,SPECT 在 LEAD 中的应用将越来越广泛。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Abovans V, Ricco JB, Bartelink M, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(9): 763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
- [2] Seder JS, Botvinick EH, Rahimtoola SH, et al. Detecting and localizing peripheral arterial disease: assessment of <sup>201</sup>Tl scintigraphy [J]. AJR Am J Roentgenol, 1981, 137(2): 373-380. DOI:10.2214/ajr.137.2.373.
- [3] Takagi G, Miyamoto M, Fukushima Y, et al. Imaging angiogenesis using <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin scintigraphy in patients with peripheral artery disease [J]. J Nucl Med, 2016, 57(2): 192-197. DOI:10.2967/jnumed.115.160937.
- [4] Chou TH, Atway SA, Bobbey AJ, et al. SPECT/CT imaging: a noninvasive approach for evaluating serial changes in angiosome foot perfusion in critical limb ischemia [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2020, 9(3): 103-110. DOI:10.1089/wound.2018.0924.
- [5] Liu JT, Chang CS, Su CH, et al. Insights into microcirculation underlying critical limb ischemia by single-photon emission computed tomography [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(27): e1075. DOI:10.1097/MD.0000000000001075.
- [6] Duet M, Virally M, Bailliat O, et al. Whole-body <sup>201</sup>Tl scintigraphy can detect exercise lower limb perfusion abnormalities in asymptomatic diabetic patients with normal Doppler pressure indices [J]. Nucl Med Commun, 2001, 22(9): 949-954. DOI:10.1097/00006231-200109000-00002.
- [7] Alvelo JL, Papademetris X, Mena-Hurtado C, et al. Radiotracer imaging allows for noninvasive detection and quantification of abnormalities in angiosome foot perfusion in diabetic patients with critical limb ischemia and nonhealing wounds [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2018, 11(5): e006932. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.006932.
- [8] Hashimoto H, Fukushima Y, Kumita SI, et al. Prognostic value of lower limb perfusion single-photon emission computed tomography-computed tomography in patients with lower limb atherosclerotic peripheral artery disease [J]. Jpn J Radiol, 2017, 35(2): 68-77. DOI:10.1007/s11604-016-0602-y.
- [9] 顾静,姚伟峰,辛翠翌,等. <sup>99m</sup>Tc-MIBI 下肢显像在 2 型糖尿病下肢血流储备评估中的初步应用 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2017, 23(5): 470-473. DOI:10.3969/j.issn.1006-5741.2017.05.018.
- [10] Gu J, Yao WF, Xin YY, et al. Assessment of perfusion reserve of lower limbs by using <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy in type 2 diabetes patients without symptoms of peripheral ischemia [J]. Chin Comput Med Imaging, 2017, 23(5): 470-473. DOI:10.3969/j.issn.1006-5741.2017.05.018.
- [10] Celen YZ, Zincirkeser S, Akdemir I, et al. Investigation of perfusion reserve using <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI in the lower limbs of diabetic patients [J]. Nucl Med Commun, 2000, 21(9): 817-822. DOI:10.

- 1097/00006231-200009000-00006.
- [11] Manevska N, Stojanoski S, Pop Gjorceva D, et al. Tissue-muscle perfusion assessed by one day  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI rest-dipyridamol scintigraphy in non-diabetic and diabetic patients[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2018, 37(3): 141-145. DOI:10.1016/j.rem.2017.09.005.
- [12] Younes JA, El-Sayed ND, Kamel AI. Prevalence of subclinical peripheral vascular disease in obese egyptian patients [J]. *Indian J Nucl Med*, 2017, 32(4): 271-278. DOI:10.4103/0972-3919.216545.
- [13] Amin AM, Nawito ZO, Atfy RA, et al. Tc-99m sestamibi lower extremity muscle scan, is it a useful screening tool for assessment of preclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients? [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(7): 2075-2081. DOI:10.1007/s00296-011-1926-7.
- [14] Li Y, Li Q, Liang S, et al. A novel use of hill function and utility of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy to detect earlier lower extremity microvascular perfusion in patients with type 2 diabetes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(38): e8038. DOI:10.1097/MD.00000000000008038.
- [15] Stacy MR, Yu DY, Maxfield MW, et al. Multimodality imaging approach for serial assessment of regional changes in lower extremity arteriogenesis and tissue perfusion in a porcine model of peripheral arterial disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1): 92-99. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.000884.
- [16] Yamagami T, Kanda K, Okuyama C, et al. Tc-99m-MIBI scintigraphy in evaluating the effect of hepatocyte growth factor gene therapy for peripheral arteriosclerosis obliterans [J]. *Ann Nucl Med*, 2009, 23(2): 205-208. DOI:10.1007/s12149-008-0220-6.
- [17] Hendriks G, Vries MH, Bauwens M, et al. Comparison of LDPI to SPECT perfusion imaging using  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi and  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate in a murine ischemic hind limb model of neovascularization [J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 44. DOI:10.1186/s13550-016-0199-2.
- [18] Jocius D, Vajauskas D, Skrebutas A, et al. Ischemic muscle necrosis of lower extremities in peripheral arterial disease: the impact of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy on patient management [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(12): 763. DOI:10.3390/medicina55120763.
- [19] Inampudi C, Akintoye E, Ando T, et al. Angiogenesis in peripheral arterial disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 39: 60-67. DOI:10.1016/j.coph.2018.02.011.
- [20] Hendriks G, Vöö S, Bauwens M, et al. SPECT and PET imaging of angiogenesis and arteriogenesis in pre-clinical models of myocardial ischemia and peripheral vascular disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(13): 2433-2447. DOI:10.1007/s00259-016-3480-8.
- [21] Hassanshahi M, Khabbazi S, Peymanfar Y, et al. Critical limb ischemia; current and novel therapeutic strategies [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 1-14. DOI:10.1002/jcp.28141.
- [22] Tekabe Y, Li Q, Zhang G, et al. Imaging VEGF receptors and  $\alpha_v\beta_3$  integrins in a mouse hindlimb ischemia model of peripheral arterial disease [J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(6): 963-972. DOI:10.1007/s11307-018-1191-1.
- [23] Goggi JL, Ng M, Shenoy N, et al. Simvastatin augments revascularization and reperfusion in a murine model of hind limb ischemia—multimodal imaging assessment [J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 46: 25-31. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2016.11.007.
- [24] Tekabe Y, Shen X, Luma J, et al. Imaging the effect of receptor for advanced glycation endproducts on angiogenic response to hindlimb ischemia in diabetes [J]. *EJNMMI Res*, 2011, 1(1): 3. DOI:10.1186/2191-219X-1-3.
- [25] Vancraeynest D, Roelants V, Bouzin C, et al.  $\alpha_v\beta_3$  integrin-targeted microSPECT/CT imaging of inflamed atherosclerotic plaques in mice [J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 29. DOI:10.1186/s13550-016-0184-9.
- [26] Song YS, Kim JH, Lee BC, et al. Biodistribution and internal radiation dosimetry of  $^{99m}\text{Tc}$ -IDA-*D*-[c(RGDfK)]<sub>2</sub>(BIK-505), a novel SPECT radiotracer for the imaging of integrin  $\alpha_v\beta_3$  expression [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(9): 396-402. DOI:10.1089/cbr.2018.2505.
- [27] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(24): 1883-1896. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.24.004. Group of Vascular Surgery, Chinese Society of Chirurgery. Guidelines for diagnosis and treatment of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities [J]. *Natl Med J China*, 2015, 95(24): 1883-1896. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.24.004.
- [28] Mathew RC, Kramer CM. Recent advances in magnetic resonance imaging for peripheral artery disease [J]. *Vasc Med*, 2018, 23(2): 143-152. DOI:10.1177/1358863X18754694.
- [29] Bhatti S, Hakeem A, Dhanalakota S, et al. Prognostic value of re-gadenoson myocardial single-photon emission computed tomography in patients with different degrees of renal dysfunction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(8): 933-940. DOI:10.1093/ehj-ci/jeu036.

(收稿日期:2020-03-16)