

## 核医学显像在心肌淀粉样变诊断中的应用进展

任静芸<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、核医学分子靶向治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】** 淀粉样变是指淀粉样蛋白异常沉积引起的疾病,累及心肌的淀粉样变主要为轻链型淀粉样变(AL)及转甲状腺素蛋白淀粉样变(ATTR)。不同类型的心肌淀粉样变的预后及治疗方法不同,因此早期诊断、分型及治疗尤为重要。核医学显像可以对心肌淀粉样变进行无创性诊断及分型,骨显像剂对于ATTR诊断的灵敏度和特异性较高,并且对预后判断有一定的价值;交感神经显像剂可检测心脏交感神经支配状况,可比骨显像更早地显示淀粉样变的心肌受累;淀粉样蛋白特异性显像剂最早用于神经系统淀粉样变的诊断,在心肌淀粉样变的初步研究中也获得了不错的结果,并且对AL的诊断特异性稍好于ATTR。该文介绍了核医学显像方法在心肌淀粉样变中的应用进展。

**【关键词】** 淀粉样变性;心肌;放射性核素显像;正电子发射断层显像术;3-碘苄胍;淀粉样蛋白;发展趋势

**基金项目:**国家重点研发计划精准医学研究重点专项(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.issn.2095-2848.2019.12.013

### Application of nuclear medical imaging in the diagnosis of myocardial amyloidosis

Ren Jingyun<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】** Amyloidosis is a disease caused by abnormal deposition of amyloid protein, and the main types of amyloidosis involving myocardium are light chain amyloidosis (AL) and transthyretin-related amyloidosis (ATTR). Different types of myocardial amyloidosis have different prognosis and treatment methods. Therefore, early diagnosis and classification are particularly important. Nuclear medical imaging can diagnose and classify myocardial amyloidosis noninvasively. Radiotracers for bone scintigraphy has high sensitivity and specificity for the diagnosis of ATTR, and have certain value for prognosis. Sympathetic innervation imaging tracers can detect cardiac sympathetic innervation, which may show myocardial involvement of amyloidosis earlier than bone scintigraphy. Amyloid protein specific imaging agent, which was first used in the diagnosis of amyloidosis in nervous system, has also yielded good results from preliminary studies in myocardial amyloidosis, and the diagnostic specificity in AL is slightly better than that in ATTR. This review introduces the application of nuclear medical imaging in myocardial amyloidosis.

**【Key words】** Amyloidosis; Myocardium; Radionuclide imaging; Positron-emission tomography; 3-iodobenzylguanidine; Amyloid; Trends

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.013

淀粉样变是一种由低相对分子质量蛋白原纤维胞外沉积引起的多系统疾病,可以发生在不同的器官中,常见的受累部位为心脏、肾脏、肝脏和自主神经系统。无论何种原因导致的心肌淀粉样变,最后的转归都是淀粉样物质沉积造成的心功能受损,包括浸润性心肌病(心肌增厚和射血分数维持的限制性心力衰竭)、传导异常以及心脏交感神经和副交感神经失支配,这些心功能损伤几乎不可逆转,因此在心功

能发生严重障碍之前进行早期病因诊断和有效治疗非常重要<sup>[1]</sup>。

心肌淀粉样变主要类型有2种,包括轻链型淀粉样变(light chain amyloidosis, AL)和转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)淀粉样变(TTR-related amyloidosis, ATTR),前者多为肿瘤、感染等导致的多脏器淀粉样变(其中包括心肌),常伴血轻链蛋白升高;后者为肝脏TTR生成障碍所致,一般只

累及心脏,根据病因又可分为家族性突变型 ATTR (mutated ATTR, ATTRm) 和老年性野生型 ATTR (wild type ATTR, ATTRwt)。AL 和 ATTR 患者血清标志物、治疗方法和预后存在差异。AL 累及心脏较罕见,预后极差,未经治疗的患者中位生存期不超过 6 个月,主要治疗方法为化疗;ATTR 累及心脏相对较多,ATTRwt 心肌淀粉样变在老年人中的发病率达 20%~30%,中位生存期约 43~75 个月<sup>[2-3]</sup>,可采用药物和外科(肝移植)等方法治疗,阻断或延缓淀粉样物质的沉积。早期诊断和鉴别心肌淀粉样变类型的“金标准”是心肌内活组织检查(简称活检),但其风险高、患者依从性相对较差,临床迫切需要无创、灵敏、准确、可视化的方法对心肌淀粉样变进行诊断及分型。

临床使用的无创性诊断心肌淀粉样变类型的方法包括心电图、超声心动图、心脏 MRI 及核医学显像等<sup>[4]</sup>。心肌淀粉样变的心电图表现常为 QRS 低电压、束支传导阻滞及电轴偏离异常等,心电图检查可发现淀粉样蛋白沉积导致的心房颤动、房室传导阻滞等,但无法对疾病进行定性诊断及分型。常规超声心动图可以诊断淀粉样变导致的心室壁增厚,一些新技术如二维和三维斑点追踪显像超声技术、右心室及心房应变等也可对淀粉样变及肥厚型心肌病进行鉴别,可对心肌节段性运动进行研究,但超声心动图并不能区分累及心肌的淀粉样变类型。心脏 MRI 可以评估心脏功能和结构,钆延迟增强(late gadolinium enhancement, LGE)成像可以诊断心肌淀粉样变,有研究认为 AL 多表现为弥漫性心内膜下 LGE,而 ATTR 中透壁 LGE 更多见<sup>[5]</sup>。T<sub>1</sub> 定量成像是近年来发展起来的一种新技术,Fontana 等<sup>[6]</sup>的研究发现 ATTR 患者的 T<sub>1</sub> 值明显高于肥厚型心肌病和正常对照组,但不如 AL 患者的高。心脏 MRI 对于心肌淀粉样变的诊断直观、可定量,但是并不能很好地鉴别淀粉样变亚型,目前还正在研究阶段,并未在临床广泛开展。近年来国外研究发现,核医学显像在心肌淀粉样变患者的诊断、分型、预后评估及疗效监测中有重要价值,其检查价格低廉、可重复性好,便于临床开展,在一定程度上可替代活检<sup>[7]</sup>,但国内此方面工作鲜见报道。本文对心肌淀粉样变的核医学诊断方法的研究进展进行综述。

## 一、骨显像剂

1. SPECT 显像剂。<sup>99m</sup>Tc 标记的膦酸盐衍生物常用于骨显像,近年来有研究发现在 ATTR 患者的心肌病变组织中也有上述显像剂的浓聚<sup>[8]</sup>。国外 SPECT 相关研究使用药物包括<sup>99m</sup>Tc-双羧基双膦酸盐(dicarboxypropane diphosphonate, DPD)、<sup>99m</sup>Tc-焦膦酸盐(pyrophosphate, PYP)及<sup>99m</sup>Tc-羟亚甲基二膦酸盐(hydroxymethylene diphosphonate, HMDP)等;我国广泛应用的骨显像剂为<sup>99m</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP),但国外学者认为<sup>99m</sup>Tc-MDP 对于心肌淀粉样变诊断的灵敏度和特异性不如前面三者<sup>[9]</sup>,具体原因不详。<sup>99m</sup>Tc 标记骨显像剂用于 ATTR 诊断时,其显像结果的评价方式包括视觉分析(如 Perugini 视觉评分<sup>[9]</sup>);心脏无显像剂摄取为 0 分;心脏放射性摄取轻微增高但低于骨为 1 分;心脏中度放射性摄取增高,骨摄取减低为 2 分;心脏放射性摄取明显增高,骨摄取减低或无摄取为 3 分)及半定量分析[心脏与对侧肺摄取的比值(heart to contralateral lung, H/CL)及心

脏与全身摄取的比值(heart to whole body, H/WB)],少量研究进行了 SPECT/CT 定量分析<sup>[10]</sup>。

Perugini 等<sup>[9]</sup>的研究表明高 H/WB(>7.5)对于 ATTR 患者诊断的灵敏度和特异性都可达到 100%,并且在 ATTRm 患者中高 H/WB(>7.5)代表预后不良。Puille 等<sup>[11]</sup>的研究发现 ATTR 患者的心肌摄取明显高于对照组,并且心肌放射性摄取高的患者出现心肌病或心律失常的概率更高,说明该检查可评估疾病的严重程度及伴随的心脏不良事件风险。Ross 等<sup>[10]</sup>对 74 例患者进行了<sup>99m</sup>Tc-DPD 全身平面显像及 SPECT/CT 显像,并将显像结果与心脏 MRI 测量的细胞外体积分数(extracellular volume fraction, ECV)进行比较,证实了 SPECT/CT 定量分析与 ECV 存在线性关系。Bokhari 等<sup>[12]</sup>的研究发现,<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像时 ATTR 患者心脏摄取的视觉评分及 H/CL 明显高于 AL 患者,且以 H/CL>1.5 区分 ATTR 和 AL 的灵敏度为 97%,特异性为 100%。<sup>99m</sup>Tc-HMDP 显像研究也得到了类似的结果,Galat 等<sup>[13]</sup>研究了 121 例疑诊为心肌淀粉样变的患者,发现视觉评分≥2 分对 ATTR 患者的诊断特异性为 100%;该研究还显示患者的心与颅骨放射性摄取比值(heart to skull retention, HR/SR)与心肌淀粉样变的严重程度有关,HR/SR>1.94 可预测急性心力衰竭和(或)死亡。

一项<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像的多中心研究纳入了 229 例患者,研究结果表明骨显像检测 ATTR 的灵敏度为 91%,特异性为 92%;5 年随访分析证实,H/CL≥1.6 的患者生存率较差<sup>[7]</sup>。Gillmore 等<sup>[14]</sup>的多中心研究纳入了 1 217 例患者,研究使用的显像剂包括<sup>99m</sup>Tc-DPD、<sup>99m</sup>Tc-PYP 及<sup>99m</sup>Tc-HMDP,结果表明当心肌摄取为 2~3 级且血清或尿单克隆蛋白阴性时,对 ATTR 的诊断灵敏度和阳性预测值均达到 100%。因此,对于有心力衰竭症状、超声心动图或心脏 MRI 表现提示淀粉样蛋白浸润的患者,骨显像联合血清或尿单克隆蛋白阴性结果可以诊断 ATTR,无需进行活检。

SPECT 骨显像剂对于 ATTR 的诊断灵敏度及特异性远高于 AL,显像剂价格低廉、容易获得,便于在临床广泛开展;但是该类显像剂的分析方法多为视觉及半定量分析,显像结果需要有经验的核医学医师进行评估,另外如何对显像结果精确定量是一大挑战。

2. PET 显像剂。<sup>18</sup>F-NaF 是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于前列腺癌筛查的一种正电子显像剂,已有研究将其用于冠状动脉斑块中的微钙化检测以及钙化性主动脉狭窄患者的疾病进展预测<sup>[15]</sup>。Morgenstern 等<sup>[16]</sup>的<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 研究发现 ATTR 患者的心肌摄取高于对照组,而 AL 患者与对照组无明显差异,但该研究只纳入了 7 例患者(5 例 ATTR,2 例 AL)。Gagliardi 等<sup>[17]</sup>报道了 2 例 ATTR 患者(1 例为 ATTRwt,1 例为 ATTRm)在血池相(药物注射后立即)、早期(药物注射后 15 min)及晚期(药物注射后 60 min)均未观察到患者心肌的放射性摄取,该研究认为心肌摄取<sup>18</sup>F-NaF 不仅与前体蛋白的类型有关,也与 TTR 突变的存在和类型相关。

ATTR 摄取骨显像剂的确切机制尚不清楚,目前认为可能的机制是:(1)显像剂结合钙离子沉积;(2)显像剂与肌原纤维或大分子形成复合物;(3)细胞内焦磷酸钙形成或与细胞内大分子结合<sup>[18]</sup>。Stats 和 Stone<sup>[19]</sup>对 ATTR 和 AL 患者的

活检结果进行了评估,发现 ATTR 病变组织中微小钙化密度明显大于 AL,但是也有少数 AL 患者中微小钙化程度与 ATTR 患者相当;另外,ATTR 患者中巨噬细胞的表达明显低于 AL,因此 ATTR 的骨显像剂摄取增高可能是由于病变组织中微小钙化的增加,而不是巨噬细胞的表达(炎症反应/代谢活性的程度)增加,这也解释了为什么有些 AL 在骨显像时呈阳性。

目前使用<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 检测心肌淀粉样变的研究较少。与 SPECT 显像相比,<sup>18</sup>F-NaF 注射后可更早期显像,从而减少患者等待时间,并且 PET 有更高的图像分辨率,是检测 ATTR 潜在的无创性检查手段。

使用骨显像剂诊断心肌淀粉样变需要遵守相关注意事项:(1)严格控制显像适应证;(2)注意显像时间、感兴趣区勾画位置等技术细节,对视觉评分为 0~1 分的患者,必须进行断层显像,提高诊断效能;(3)分析核医学图像时必须结合临床资料,如果临床高度怀疑 ATTR,则推荐进行心肌活检;(4)注意可能对图像解释产生干扰的因素,如肋骨的摄取、乳腺的微小钙化、肾结石、脾脏摄取等。

## 二、交感神经显像剂

<sup>123/131</sup>I-间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)在临床中常用于嗜铬细胞瘤的诊断,也可用于检测心脏交感神经支配状况及诊断帕金森病等疾病。心肌淀粉样变会导致心脏交感神经及副交感神经支配,且当临床症状出现时,神经纤维功能障碍和淀粉样蛋白在器官的沉积通常已不可逆,因此早期诊断和有效治疗非常重要。Piekarski 等<sup>[20]</sup>的研究显示,<sup>131</sup>I-MIBG 诊断淀粉样变导致的心脏交感神经支配早于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DPD 证实的淀粉样蛋白沉积,这一结果提高了 MIBG 显像在 TTRm 患者心脏受累早期诊断的可能性及预后价值;而<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DPD 心肌摄取可以作为疾病严重程度的标志。有研究者对 232 例 TTRm 患者进行了<sup>123</sup>I-MIBG 显像并随访,结果显示晚期(注射药物 4 h 后采集)显像心脏/纵隔比值(heart to mediastinal, H/M)每降低 1/10,患者死亡风险增加 27.8%;232 例患者中有 70 例进行了肝移植,治疗后随访 H/M 并没有减低或进一步增高,说明<sup>123</sup>I-MIBG 显像可以早期诊断 TTRm 患者的心脏受累,并且早期治疗对患者的预后改善明显<sup>[21]</sup>。Noordzij 等<sup>[22]</sup>的研究也证实<sup>123</sup>I-MIBG 显像对于心肌淀粉样变患者有辅助诊断意义,但是无法对不同类型的心肌淀粉样变进行鉴别诊断,因此用<sup>123/131</sup>I-MIBG 显像诊断时需要结合临床症状、实验室检查及其他影像学结果,与其他相似表现的疾病进行严格鉴别诊断,减少假阳性,更好地指导患者治疗。

## 三、淀粉样蛋白特异性显像剂

目前对淀粉样蛋白特异性探针的研究主要为 PET 相关研究。<sup>11</sup>C-匹兹堡化合物 B(Pittsburgh compound-B, PIB)、<sup>18</sup>F-氟哌啶醇(florsbetapir)、<sup>18</sup>F-氟比他班(florsbetaben)、<sup>18</sup>F-flutemetamol 均已被美国 FDA 批准用于临床<sup>[22-23]</sup>,可选择性地与 β-淀粉样斑块结合,早期被用来协助阿尔茨海默病的临床诊断;<sup>18</sup>F-florsbetapir 和<sup>18</sup>F-florsbetaben 还可用于疑似阿尔茨海默病或其他原因引起的认知功能下降患者的诊断。近年来,越来越多的研究者尝试将淀粉样蛋白特异性探针用于心肌淀粉样变的诊断。Antoni 等<sup>[24]</sup>的研究发现,ATTR 及 AL 患者心脏均有<sup>11</sup>C-PIB 摄取增高;Lee 等<sup>[25]</sup>的研究发现,相对于治疗后患

者,未经化疗的淀粉样变患者心肌<sup>11</sup>C-PIB 摄取明显增高,说明<sup>11</sup>C-PIB 对于淀粉样变患者的诊断及治疗评估有潜在的应用价值,但研究并没有明确对 ATTR 及 AL 患者的心肌摄取进行对比,且<sup>11</sup>C-PIB 的半衰期很短(20 min),需要回旋加速器生产,目前尚未在临床广泛开展研究应用。

部分研究者探索了<sup>18</sup>F 标记药物用于心肌淀粉样变研究的可行性。Park 等<sup>[26]</sup>用放射自显影技术研究了 30 例(AL、ATTR、对照组各 10 例)对象的尸检结果,发现无论是 AL 还是 ATTR,病变心肌中均可检测到<sup>18</sup>F-florsbetapir 放射性摄取,而对照组心肌中并无放射性摄取。Clark 等<sup>[27]</sup>的<sup>18</sup>F-florsbetapir PET 显像研究发现,35 例老年患者的病理性脑摄取与尸检病理中 β-淀粉样斑块的密度高度相关。Dorbala 等<sup>[28]</sup>对 9 例心肌淀粉样变患者(5 例 AL,4 例 ATTR)和 5 例对照组患者进行了<sup>18</sup>F-florsbetapir 显像,发现所有淀粉样变患者的心肌都有弥漫均匀的放射性摄取增高,而对照组患者心肌无放射性摄取增高。上述体外与体内研究的结果均显示,<sup>18</sup>F-florsbetapir 对于 AL 的特异性结合高于 ATTR,这也显示了 2 种淀粉样变存在生物学差异,而不同类型淀粉样变摄取淀粉样蛋白探针的机制尚需进行进一步研究。

<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-抑肽酶(Aprotinin)是一种血清蛋白酶抑制剂,最初被用于评估肾脏形态和功能,也有一些实验数据表明蛋白酶和抗蛋白酶在调节 β-淀粉样斑块的聚集起重要作用<sup>[29]</sup>。Han 等<sup>[30]</sup>对 35 例患者进行了<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-Aprotinin 显像,5 例活检证实为心肌淀粉样变(4 例 AL,1 例 ATTR)的患者心肌均有放射性摄取增高,心脏/本底摄取中位数为 2.0,而无心肌淀粉样变患者的心脏/本底摄取中位数为 1.1( $P=0.0004$ )。目前鲜有研究对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-Aprotinin 在不同类型心肌淀粉样变患者心肌摄取的差别进行研究。

## 四、展望

随着心肌淀粉样变的研究逐渐深入以及针对 ATTR 特效药物的研发,临床不仅仅关注利用核素显像诊断心肌淀粉样变并分型,还包括通过图像筛选合适的患者进行药物治疗、利用核医学图像对心脏受累程度进行定量或半定量分析、疗效监测和预后评估等,因此心脏交感神经显像、新型正电子显像分子探针开发以及 SPECT/CT 定量分析研究,均将成为心肌淀粉样变患者核素显像新的研究热点,为核医学心脏病学的发展开拓新的领域。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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 the diagnosis of transthyretin-related myocardial amyloidosis[J]. Chin Circul J, 2018, 33(8): 826-829. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.08.022.
- [2] Skinner M, Lewis WD, Jones LA, et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy[J]. Ann Intern Med, 1994, 120(2): 133-134. DOI: 10.7326/0003-4819-120-2-199401150-00006.
- [3] Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated

- ed amyloidosis[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(12): 1425-1429. DOI:10.1001/archinte.165.12.1425.
- [4] 俞子恒, 严卉, 朱建华. 心肌淀粉样变性的影像学诊断与研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(4): 408-412. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.022.
- Yu ZH, Yan H, Zhu JH. Imaging diagnosis and research progress of cardiac amyloidosis[J]. J Clin Cardiol, 2018, 34(4): 408-412. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.022.
- [5] Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis[J]. Circulation, 2015, 132(16): 1570-1579. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
- [6] Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(2): 157-165. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.10.008.
- [7] Castano 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.
- [8] Papanitoniou V, Valsamaki P, Kastritis S, et al. Imaging of cardiac amyloidosis by <sup>99m</sup>Tc-PYP scintigraphy [J]. Hell J Nucl Med, 2015, 18 Suppl 1: 42-50.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Puille M, Altland K, Linke RP, et al. <sup>99m</sup>Tc-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(3): 376-379.
- [12] 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.
- [13] Galat A, Rosso J, Guellich A, et al. Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis[J]. Amyloid, 2015, 22(4): 210-220. DOI:10.3109/13506129.2015.1072089.
- [14] 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.
- [15] Nakamoto Y, Kitagawa T, Sasaki K, et al. Clinical implications of <sup>18</sup>F-sodium fluoride uptake in subclinical aortic valve calcification: its relation to coronary atherosclerosis and its predictive value[J]. J Nucl Cardiol, 2019, Sep 3. DOI:10.1007/s12350-019-01879-6.
- [16] Morgenstern R, Yeh R, Castano A, et al. <sup>18</sup>F-fluorine sodium fluoride positron emission tomography, a potential biomarker of transthyretin cardiac amyloidosis[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(5): 1559-1567. DOI:10.1007/s12350-017-0799-x.
- [17] Gagliardi C, Tabacchi E, Bonfiglioli R, et al. Does the etiology of cardiac amyloidosis determine the myocardial uptake of [<sup>18</sup>F]-NaF PET/CT? [J]. J Nucl Cardiol, 2017, 24(2): 746-749. DOI:10.1007/s12350-016-0457-8.
- [18] Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Trends Cardiovasc Med, 2018, 28(1): 10-21. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.004.
- [19] 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.
- [20] Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo 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.
- [21] Azevedo Coutinho MDC, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. Progression of myocardial sympathetic denervation assessed by <sup>123</sup>I-MIBG imaging in familial amyloid polyneuropathy and the effect of liver transplantation[J]. Rev Port Cardiol, 2017, 36(5): 333-340. DOI:10.1016/j.repc.2016.08.010.
- [22] Noordzij W, Glaudemans AW, van Rheenen RW, et al. <sup>123</sup>I-labelled metaiodobenzylguanidine for the evaluation of cardiac sympathetic denervation in early stage amyloidosis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(10): 1609-1617. DOI:10.1007/s00259-012-2187-8.
- [23] Nasrallah IM, Wolk DA. Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias [J]. J Nucl Med, 2014, 55(12): 2003-2011. DOI:10.2967/jnumed.114.141416.
- [24] Antoni G, Lubberink M, Estrada S, et al. *In vivo* visualization of amyloid deposits in the heart with <sup>11</sup>C-PIB and PET[J]. J Nucl Med, 2013, 54(2): 213-220. DOI:10.2967/jnumed.111.102053.
- [25] Lee SP, Lee ES, Choi H, et al. <sup>11</sup>C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(1): 50-59. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.09.018.
- [26] Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. <sup>18</sup>F-Florbetapir binds specifically to myocardial light chain and transthyretin amyloid deposits: autoradiography study[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(8). pii: e002954. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.114.002954.
- [27] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology [J]. JAMA, 2011, 305(3): 275-283. DOI:10.1001/jama.2010.2008.
- [28] Dorbala S, Vangala D, Semer J, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using <sup>18</sup>F-florbetapir positron emission tomography[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(9): 1652-1662. DOI:10.1007/s00259-014-2787-6.
- [29] Minamimoto R, Awaya T, Iwama K, et al. Significance of <sup>11</sup>C-PIB PET/CT in cardiac amyloidosis compared with <sup>99m</sup>Tc-aprotinin scintigraphy: a pilot study[J]. J Nucl Cardiol, 2018. DOI:10.1007/s12350-018-1260-5. [Epub ahead of print].
- [30] Han S, Chong V, Murray T, et al. Preliminary experience of <sup>99m</sup>Tc-Aprotinin scintigraphy in amyloidosis[J]. Eur J Haematol, 2007, 79(6): 494-500. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00963.x.