·继续教育 ·

外周血管疾病的放射性核素显像

宁静 周昊希 张晓军(译) 徐白萱(审校) 解放军总医院第一医学中心核医学科,北京 100853

本文首次发表在 The Journal of Nuclear Medicine, 2013, 54(12): 2104-2110

Radiotracer imaging of peripheral vascular disease

Mitchel R. Stacy¹, Wunan Zhou¹, Albert J. Sinusas^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; ²Department of Diagnostic Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Corresponding authors: Mitchel R. Stacy, Email: mitchel.stacy@yale.edu; Albert J. Sinusas, Email: albert. sinusas@yale.edu

原文 DOI:10.2967/jnumed.112.115105

【摘要】 外周血管疾病(PVD)是一种影响下肢的动脉粥样硬化性疾病,可导致骨骼肌缺血、间歇性跛行,更严重的则会导致截肢和死亡。由于常规的临床指标对骨骼肌生理学局部改变的评估并不灵敏,所以这类患者的疗效评估可能相对困难。应用 PET 和 SPECT 等技术对下肢进行放射性核素显像,可无创地定量评估 PVD 患者的病理生理状态,亦可与临床指标和其他显像方法形成互补。该文讨论了放射性示踪技术评估 PVD 的应用进展,并突出了分子影像学在临床的最新应用价值。

【**关键词**】 外周血管疾病; SPECT; PET; 灌注; 血管生成 DOI: 10.3760/ema.j.cn321828-20210508-00155

外周血管疾病(peripheral vascular disease, PVD)是一种进行性动脉粥样硬化性疾病,会导致非冠状血管狭窄或闭塞。PVD通常累及动静脉和淋巴系统,但主要是影响下肢供血动脉。约800万美国人^[1]及10%的全球人口^[2]患有PVD,且老年人的患病率不断上升^[3]。PVD严重损害健康,会导致进行性肢体缺血,进而导致跛行、溃疡不愈、截肢等,严重时还会致死^[2]。尽管PVD患病率高,且已知与冠状动脉疾病密切相关,但PVD的诊断标准仍不明确^[4]。

目前用于 PVD 诊断的技术有踝肱指数、超声、MR、CT 血 管造影(CT angiography, CTA)、SPECT 和 PET^[5-6]。踝肱指 数广泛用于 PVD 的诊断,该方法使用上下肢之间的血压差 来检测主要供血动脉的阻塞情况,但在微血管疾病和内钙化 灶的应用方面仍存在一些问题[7-8]。与其他显像技术相比, 超声相对便宜、应用广泛且显像快速,这些优势使其在 PVD 筛查和评估中得以应用。但超声波的穿透深度有限,仅可用 于大血管血流的评估[6]。MR 提高了空间分辨率和组织穿 透性,还可以用来评估 PVD 下肢组织的灌注和氧合[9-11]。但 是 MR 对静息状态下血流灌注的测量不甚灵敏,并且通常需 要预激或其他方法使外周血管反应性充血来获取足够大的 血流量,因而存在一定的局限性:此外,与核素显像相比,MR 靶向分子显像的灵敏度较低,可用的分子探针也更少[12]。 CTA 可将血管形态可视化,通常用于评估 PVD 的严重程度 并指导外周血管介入治疗:但其在临床中仍无法在体定量评 估动脉脉管系统[13]。

核素显像灵敏度高,且其使用靶向的放射性核素,融合了血流灌注和组织氧合作用、代谢及其他生物进程(如血管生成等)的评估,是研究 PVD 更具潜力的新技术(表 1)^[6]。 SPECT 和 PET 是核医学主要的显像模态,其中 SPECT 更加 成熟,价格更为低廉且应用广泛。SPECT 显像的可选示踪剂范围也更广。PET 显像灵敏度和分辨率较高,通常使用短半衰期的放射性核素,减少了患者的电离辐射暴露。尽管SPECT 和 PET 都具有较高的灵敏度,但与 CT 和 MR 相比,其空间分辨率较低(0.1~1 mm 分辨率)。SPECT/CT 和 PET/CT一体机结合了高灵敏度的 SPECT 和 PET 显像(pmol 范围内)与高分辨率的解剖成像,可同时进行精准定位和放射性定量。此外,这些一体化显像设备可以实现衰减校正和部分容积效应的校正,使在结构像上划定的感兴趣区(regions of interest, ROI)内的放射性摄取定量更为精确^[12]。本篇综述论述了核素显像在 PVD 方面的应用进展,并重点介绍了靶向显像的方法,可能为研究和临床应用提供新的方向。

一、PVD 的核素显像

1.下肢血流灌注的评估。下肢血流灌注受损是导致PVD 相关并发症的重要病理生理机制^[14],因而下肢血流灌注的评估对监测疾病进展和治疗效果至关重要。核医学检查首次用于血管疾病下肢骨骼肌血流的研究是肌内注射²⁴Na-氯化物^[15]、¹³³Xe^[16]和⁹⁹Tc^m-高锝酸盐^[17],计算它们的清除率。随着核医学的发展,后来使用⁹⁹Tc^{m[18]}、¹³¹I^[19]和¹¹¹In^[20]标记微球和白蛋白进行二维显像,进行下肢灌注的测量。然而,这些方法效果并不理想,因为它们需要动脉内注射并利用首次通过来评估血流状态。²⁰¹Tl 无需动脉内注射,所以许多研究将目光转向了²⁰¹Tl^[7,21]。²⁰¹Tl 的生物特性类似于钾,可通过钠-钾泵转运到活细胞内^[22],因此能够有效地测量心肌^[23]和骨骼肌的灌注^[21,24-26]。²⁰¹Tl 灌注显像可在静息或运动时静脉注射后进行,且具有较高的首次通过摄取率(约 85%),可在较大的生理范围内评估血流量^[23]。研究表明,全身²⁰¹Tl 显像可有效检测静息和运动负荷下PVD患者下肢的灌注异

, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,			
模态	血流灌注	血管生成	动脉粥样硬化
SPECT	²⁰¹ Tl ^[7,21,24-26]	⁹⁹ Te ^m -NC100692 ^[47-48]	
	$^{99}\mathrm{Te^m}$ -MIBI $^{[27,29,31]}$	111 In-VEGF $_{121}$ [45]	
	⁹⁹ Te ^m -焦膦酸盐 ^[76]	125 I-c(RGD(I)yV) $^{[77]}$	
	⁹⁹ Tc ^m -替曲膦		
PET	$^{15}\text{O-H}_2\text{O}^{[32\text{-}33,36,40]}$	⁷⁶ Br-纳米探针 ^[50]	$^{18}\mathrm{F-FDG}^{[58\text{-}62]}$
	$C^{15}O_2^{[35]}$	68 Ga-NOTA-RGD $^{[49]}$	¹⁸ F-NaF ^[66]
	$^{15}\mathrm{O}_{2}^{[35\text{-}36]}$	⁶⁴ Cu-DOTA-CANF-comb ^[52]	¹¹ C-乙酸盐 ^[67]

表 1 用于监测外周血管疾病(PVD)患者血流灌注的分子显像示踪剂

注:CANF 为 C 型心房钠尿素,DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,FDG 为脱氧葡萄糖,MIBI 为甲氧基异丁基异腈,NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸,RGD 为精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸,VEGF 为血管内皮生长因子

⁶⁴Cu-DOTA-VEGF₁₂₁ [46]

常^[25-26],亦能发现踝肱指数正常的无症状患者的灌注异常^[7]。传统上,PVD严重程度的评估是基于正常下肢和患肢之间的放射性摄取比值;若双侧均存在病变,则基于下肢ROI的放射性摄取与全身的放射性摄取比值^[7,21,27]。三维SPECT的使用使得²⁰¹TI显像可在静息和负荷状态下更准确地发现并定位下肢缺血区域^[24]。最先使用²⁰¹TI SPECT 进行PVD检测的一项研究使用下肢病变区放射性摄取与全身的放射性摄取比值,评估了反应性充血期间腿部多个横断面图像的应力分布曲线(图 1)^[24]。

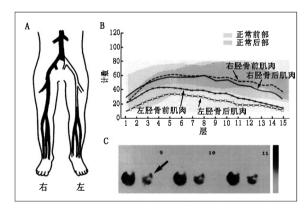


图 1 动脉造影(A)显示为单侧外周血管疾病(PVD),可由左腿前、后胫骨肌肉的 201 Tl SPECT 负荷灌注曲线异常(B)以及 201 Tl SPECT 横断面图像的视觉分析(C;箭头示灌注缺损)证实 $^{[24]}$

尽管²⁰¹Tl 在多项研究中已被证明有效,但与⁹⁹Tc^m 标记的放射性核素相比,²⁰¹Tl 半衰期长且显像欠佳^[28]。⁹⁹Tc^m 标记的新型显像剂图像质量更好,且显像剂在体内几乎不存在再分布,可以在跑步期间进行注射,并延迟显像测量最大运动灌注^[28]。⁹⁹Tc^m 标记化合物的生物分布和动力学特性使其可用来测量下肢的血流灌注^[27]。特别是⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI),多项研究已利用它来研究 PVD 患者的下肢灌注^[27,29-30]。其可以灵敏地检测到单侧 PVD 患者双下肢静息状态下的血流灌注差异,与多普勒超声相比灵敏度更高^[31]。本实验室的初步数据表明,⁹⁹Tc^m-替曲膦 SPECT/CT 显像有助于评估 CTA 结果异常和踝肱指数异常的 PVD 患者下肢灌注的局部差异(图 2)。

PET 显像亦可用来检测 PVD 的下肢血流灌注^[32-36]。在 PVD 临床研究中使用的第一个 PET 放射性核素是¹⁵ O-H,O^[32-33,35-36],它可以自由扩散到组织中^[37],且半衰期短(2 min),

这使得患者一次就诊即可获得静息、运动或血管舒张负荷 3 种状态下血流量的评估(图 3)^[32-33,38-39]。一项¹⁵O-H₂O 静息-负荷 PET 研究发现,PVD 患者小腿内的血流储备与健康志愿者相比存在显著差异,且与热稀释法算出的血流储备值相关^[32]。另一项研究显示,在准备接受截肢手术的 PVD 患者的下肢远端,运动引起肌肉血流量显著减少,这表明¹⁵O-H₂O PET 显像可能对确定后续截肢程度具有重要价值^[33]。 Kalliokoski等^[39]证明,用 PET 检测下肢骨骼肌的血流量和氧摄取量可能有助于评估患者对运动训练项目的反应;但他们观察到用PET 测得的血流量基线水平变异性大,因此可能需要其他技术(如血管造影术)来辅助进行全面评估。

⁶⁴Cu-DOTA-CANF^[65]

用于检测下肢静息和负荷血流的临床前 PVD 动物模型 PET 显像发现,PET 与微球测得的血流值之间具有高度的相关性(r^2 =0.98) [34,40]。在 PVD 的裸鼠模型上使用 13 N-NH₃·H₂O PET 显示下肢灌注的急性和慢性变化,发现 PET 血流灌注状态与纤维化、坏死的组织学分析结果密切相关 [34]。

尽管 PET 显像可用于下肢血流灌注,但其可用的显像剂半衰期较短,图像必须在运动过程中或运动后立即获得,进行 PET 负荷显像还须将运动测力计与显像设备连接,因而具有一定的局限性。新开发的用于心肌灌注显像的¹⁸F-氟哌啶酮(flurpiridaz)可能更有利于心脏和下肢的运动 PET 显像。¹⁸F-氟哌啶酮的半衰期较长(110 min),可以实现在跑步机运动高峰期内的显像剂注射,然后连续获得心肌和骨骼肌的负荷灌注。心肌中¹⁸F-氟哌啶酮的高摄取分数可能使其在下肢骨骼肌血流检测方面具有优势,但这种可能性仍需进一步确认^[41]。

2.血管生成显像。外周血管生成的靶向显像与下肢血流灌注显像相结合,可为在体评估 PVD 相关的病理生理过程提供有价值的信息。新生血管生成是一个复杂的过程,涉及各种细胞相互作用,并可能受到包括下肢缺血在内的多种刺激因素的影响^[42]。血管生成的核素显像关键在于多种具有调节功能的靶点,如单核细胞、巨噬细胞和干细胞等非内皮细胞,以及如生长因子受体、CD13 和细胞黏附分子等的内皮细胞,细胞外基质蛋白和蛋白酶等^[43]。尽管有许多靶点可在体显示血管生成(表1),但在肢体缺血的情况下,血管生成的研究靶点主要是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体和整合素,它们在血管生成过程中起着重要的作用^[44]。

VEGF 配体通过与 VEGF 受体 (VEGF 受体 1~3) 结合, 在血管生成过程中发挥着关键作用,使VEGF受体成为外周

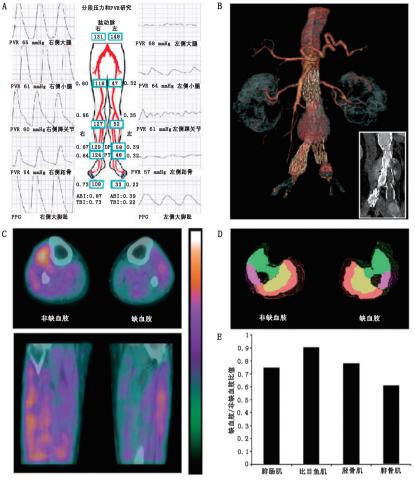


图 2 踝肱指数(A)、CT 血管造影(B)和⁹⁹Te^m-替曲膦 SPECT/CT 显像(C)等多模态评估显示,先前植入了主动脉支架的外周血管疾病(PVD)患者,其下肢压力和组织灌注受损。通过 CT 衰减图像(D)将肌肉群分割为三维感兴趣区(红色示腓肠肌,黄示比目鱼肌,绿色示胫骨肌,紫色示腓骨肌),证实了双腿之间局部组织灌注的差异(E)。ABI 为踝肱指数,DP 为足脊动脉,PT 为胫后动脉,PPG 为光电容积描记器,PVR 为脉搏量记录,TBI 为趾肱指数;1 mmHg=0.133 kPa

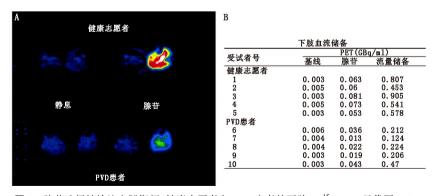


图 3 腺苷选择性输注左腿期间,健康志愿者和 PVD 患者的下肢 $H_2^{15}O$ PET 显像图(A)。评估基线血流和腺苷负荷血流,流量储备表示为腺苷血流量与基线血流量之比(B)。PVD 患者的血流储备显著低于健康志愿者的血流储备 $[^{32}]$

血管生成的有效靶点 $^{[45-46]}$ 。Lu 等 $^{[45]}$ 的研究证明了对 $^{[11]}$ In 标记的重组人 VEGF $_{[21]}$ (一种缺氧时释放并与 VEGF 受体结合的血管生成蛋白)的靶向显像可以显示兔模型中缺血诱导的血管生成。另一项研究使用 64 Cu-VEGF $_{[21]}$ 来显示在有运动

训练和无运动训练的后肢缺血鼠模型中 VEGF 受体 2 表达的系列变化,发现缺血 肢体的放射性摄取明显高于对侧正常肢 体[46]。

除了 PVD 临床前模型中的 VEGF 表 达外,研究还主要聚焦在整合素的靶向显 像[47-50]。整合素是跨膜受体,通过增加 信号转导以及调节细胞对细胞外基质的 粘附来促进血管生成[44]。整合素 α,β, 在血管生成的内皮细胞迁移中起着关键 作用[51],因此在血管生成过程的显像中 也受到重视^[50]。Hua 等^[47]使用⁹⁹Tc^m 标 记的肽(NC100692)靶向整合素 α₆β₃,用 于在后肢缺血的小鼠模型中进行血管生 成研究。免疫荧光染色证实了整合素 α_β, 对内皮细胞的靶向特异性。另一项 研究通过结扎股动脉造成后肢缺血,结扎 部位近端和远端肌肉 ROI 均显示99 Tcm-NC100692 滞留,股动脉结扎后 1 周达到 峰值^[48]。除⁹⁹Tc^m 标记的化合物外,⁶⁸Ga 标记的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD) 环肽(cRGD) [49] 和⁷⁶Br 标 记的梳状纳米探针[50]也用于研究整合素 α,β,在后肢缺血鼠模型中的表达。使 用⁶⁸Ga 和⁷⁶Br 标记的显像剂相关研究也 发现,缺血肢闭塞后 1 周,整合素 α_{α} 的 表达显著提高。

最近的一项研究表明, 64Cu-1,4,7, 10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1, 4, 7, 10-tetraazacvclododecane-1, 4, 7, 10tetraacetic acid, DOTA)-C型心房钠尿素-梳状纳米粒子靶向血管生成的 PET 显像 是可行的,该纳米粒子可检测钠尿肽清除 受体的上调(图 4)[52]。钠尿肽是从心脏 和脉管系统分泌的血管稳态激素,通过与 受体,尤其是钠尿肽清除受体的相互作用 而发挥作用[53]。利用后肢缺血小鼠模 型,Liu 等[52] 比较了靶向与非靶向钠尿肽 清除受体 PET 纳米探针的应用,研究证 明在股动脉结扎后7d,使用受体特异性 纳米探针进行的靶向显像对血管生成反 应灵敏度高,免疫组织化学证实了钠尿肽 清除受体在内皮细胞和平滑肌细胞中表 达水平上调(图4)。

3.动脉粥样硬化显像。组织灌注、血流和血管生成的研究具有临床应用潜力, 而易损斑块则是另一个研究领域。近年

来,用于斑块演变和稳定性研究的探针开发显著增加(表 1)^[54]。斑块的形成、进展通常以扩张性和限制性血管重塑 为特征,其中多种信号事件和细胞相互作用共同促成了这些 过程。CT和MR可用于动脉粥样硬化斑块的定位和特征研

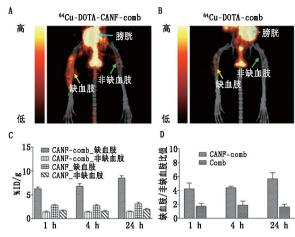


图 4 股动脉闭塞后 7 d, ⁶⁴Cu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-C 型心房钠尿素(CANF)-comb(A)和⁶⁴Cu-DOTA-comb(B)PET/CT 显像图。使用每克组织百分注射剂量率(%ID/g;C)或缺血肢/非缺血肢比值(D)这 2 个指标,缺血肢体中⁶⁴Cu-DOTA-CANF-comb 的摄取显著高于⁶⁴Cu-DOTA-comb 的摄取^[52]

究。通过远端动脉血液的放射性摄取进行病灶内放射性摄取的归一化,从而进行定量分析。PET 显像的空间分辨率优于 SPECT,因此已成为在体研究动脉粥样硬化的首选[54-55]。

目前可用于动脉粥样硬化研究的放射性示踪剂中,¹⁸ F-FDG PET 显像受到关注^[56]。¹⁸ F-FDG 是一种葡萄糖类似物,进入体内后转化为 FDG-6-磷酸,随后停留在代谢活跃的细胞质中。利用¹⁸ F-FDG 的这一特性可对活化的巨噬细胞进行靶向显像,而活化的巨噬细胞是炎性反应的关键介质^[57]。多项临床研究表明,¹⁸ F-FDG PET 显像较易开展(图 5)^[58],且¹⁸ F-FDG 与巨噬细胞活性密切相关^[59]。但是,最近的一项研究并未发现外周动脉斑块中¹⁸ F-FDG 的摄取与之后 CD68 的免

疫组织化学染色之间存在显著相关性,而 CD68 是巨噬细胞含量的一种测量指标^[60]。尽管¹⁸ F-FDG 摄取与斑块易损性之间是否存在直接联系尚有争议,但初步研究显示,随着年龄和动脉粥样硬化危险因素的增加,血管¹⁸ F-FDG 摄取量随之增加^[61-62]。心血管危险因素还与特定外周动脉中¹⁸ F-FDG 摄取的增加相关,这使得 PET 可能具有预测心血管事件的潜能,同时也是评价药物疗效的有效工具^[63]。

除¹⁸F-FDG 外,研究者们还开发了 其他 PET 放射性显像剂用于动物模型 和临床患者的动脉粥样硬化。显像剂 的开发重点放在与动脉粥样硬化有关 的各种靶点,包括炎性细胞、细胞外基 质重塑的标志物和血管生成的调节因 子(表1);然而,¹⁸F-FDG 是目前唯一在 临床中广泛应用的放射性显像 剂^[54,57,64]。尽管有研究证明间隔2周 进行的¹⁸F-FDG 显像有高度的可重复 性^[58],但很少有相关研究用于评估外周动脉粥样硬化(图5)^[58,60-61,65-67]。¹⁸ F-NaF 也已用于研究外周血管的动脉粥样硬化斑块,其中股动脉的放射性摄取最高^[66]。使用⁶⁴ Cu-钠尿肽进行的其他临床前研究和¹¹ C-乙酸盐的临床研究表明,动脉粥样硬化病灶中放射性摄取增加^[65,67]。

4.基于放射性显像剂的 PVD 研究进展。下肢深静脉血 栓形成(deep vein thrombosis, DVT)是 PVD 显像的一个应用 方面,最近引起了研究者们的关注[68-71]。静脉超声是目前公 认的检测 DVT 的技术。但是,超声很大程度上依赖于医师 的技能水平和患者的疾病特征[72]。因此,可能需要更灵敏 或特异的方法来指导抗血栓治疗。PET显像发现血栓形成 的静脉中¹⁸F-FDG 摄取明显高于非血栓形成静脉中的摄取. 并且¹⁸F-FDG 摄取与 DVT 症状发作时间呈负相关,这表明¹⁸F-FDG 显像可能有助于指导 DVT 的病程^[68]。使用⁹⁹Tc^m 标记 的肽 P280(99 Tcm-阿西肽) 显像成功地应用于 DVT[69]。由 于99Tcm-阿西肽对活化血小板具有高亲和力,有望将新血栓 与旧血栓区分开来,具有重要的临床意义。与超声和静脉造 影相比, 99 Tcm-阿西肽显像对血栓的检测具有较高的灵敏度 和特异性[70]。除了99 Tcm-阿西肽,99 Tcm-重组组织纤溶酶原 在血栓的检测中也显示出高灵敏度和特异性[71]。总之,这 些方法可能有助于下肢 DVT 的检测。

乏氧和酸中毒可能是评估 PVD 的替代指标^[73-74]。现已证明,用于心肌显像的乏氧标志物可以为周围组织所利用,以评估缺血肢体的血流和耗氧量的平衡^[74]。低 pH 插入肽 [pH (low) insertion peptide, pHLIP]可用于研究酸中毒的变化。在酸性 pH 值下,平衡将朝着 pHLIP 插入细胞膜的方向移动,并造成组织内积聚。Sosunov等^[75]证明 pHLIP 也可以成功地靶向缺血性心肌。尽管目前尚无 pHLIP 或乏氧显像用于 PVD 的研究,但如果加以应用,可能会增进对 PVD 潜在病理生理学的了解以及指导治疗,以改善血管生成、动脉生

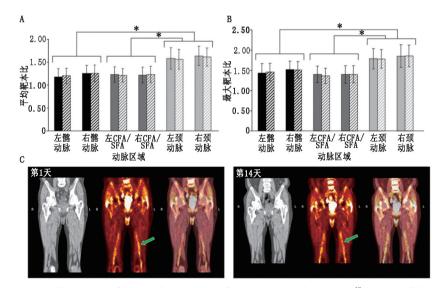


图 5 第 1 天(实性条形) 和第 14 天(阴影条形) 在多个动脉区域内的 18 F-脱氧葡萄糖(FDG) 平均靶本比(A) 和最大靶本比(B)的分析。不同的显像时间, 动脉内放射性摄取无显著差异。但在第 1 天和第 14 天, 颈动脉的 18 F-FDG 摄取显著高于下肢动脉的摄取。 18 F-FDG PET(C,中)与 CT(C,右)融合显示股动脉在第 1 天和第 14 天摄取相似(箭头示)。CFA 为股总动脉、SFA 为股浅动脉。* 为 P<0.001 $^{[58]}$

成和组织灌注。

二、结论

通过在动物模型中使用多个分子靶点,PVD的放射性核素显像技术不断发展并显示出很大的潜力。尽管已经开发出多种显像剂,但其临床应用还远远不够。PVD核素显像的不断发展可能会有效、无创地评估人体对各种形式的医学治疗(如血运重建、锻炼计划以及基于基因或细胞的新型药物治疗)的系列反应。SPECT和PET高灵敏度的显像可能非常适用,可对解剖学和临床指标进行补充,从而指导未来血管介人及靶向药物治疗。

参考文献

- Leeper NJ, Kullo IJ, Cooke JP. Genetics of peripheral artery disease. Circulation. 2012;125:3220-3228.
- [2] Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. BMJ. 2012; 345:e5208.
- [3] Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population>=40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27:1591-1597.
- [4] Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD study. Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care. 1998;16:177-182.
- [5] Pollak AW, Norton PT, Kramer CM. Multimodality imaging of lower extremity peripheral arterial disease; current role and future directions. Circ Cardiovasc Imaging, 2012;5:797-807.
- [6] Wolfram RM, Budinsky AC, Sinzinger H. Assessment of peripheral arterial vascular disease with radionuclide techniques. Semin Nucl Med. 2001;31:129-142.
- [7] Duet M, Virally M, Bailliart O, et al. Whole-body ²⁰¹Tl scintigraphy can detect exercise lower limb perfusion abnormalities in asymptomatic diabetic patients with normal Doppler pressure indices. *Nucl Med Commun.* 2001;22:949-954.
- [8] Goss DE, de Trafford J, Roberts VC, Flynn MD, Edmonds ME, Watkins PJ. Raised ankle/brachial pressure index in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med.* 1989;6:576-578.
- [9] Ledermann H-P, Schulte A-C, Heidecker H-G, et al. Blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging of the skeletal muscle in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 2006;113:2929-2935.
- [10] Pollak AW, Meyer CH, Epstein FH, et al. Arterial spin labeling MR imaging reproducibly measures peak-exercise calf muscle perfusion: a study in patients with peripheral arterial disease and healthy volunteers. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5;1224-1230.
- [11] Isbell DC, Epstein FH, Zhong X, et al. Calf muscle perfusion at peak exercise in peripheral arterial disease; measurement by firstpass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging. 2007;25:1013-1020.
- [12] Stacy MR, Maxfield MW, Sinusas AJ. Targeted molecular imaging of angiogenesis in PET and SPECT; a review. Yale J Biol Med. 2012;85:75-86.
- [13] Duran C, Bismuth J. Advanced imaging in limb salvage. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2012;8;28-32.
- [14] Waters RE, Terjung RL, Peters KG, Annex BH. Preclinical mod-

- els of human peripheral arterial occlusive disease; implications for investigation of therapeutic agents. *J Appl Physiol.* 2004; 97:773-780
- [15] Kety SS. Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. Am Heart J. 1949;38:321-328.
- [16] Lassen NA, Lindberg J, Munck O. Measurement of blood flow through skeletal muscle by intramuscular injection of xenon-133. *Lancet*. 1964;1:686-689.
- [17] Cutajar CL, Brown NJ, Marston A. Muscle blood-flow studies by the technetium ⁹⁹Tc^m clearance technique in normal subjects and in patients with intermittent claudication. *Br J Surg.* 1971; 58: 532-537.
- [18] Rhodes BA, Greyson ND, Siegel ME, et al. The distribution of radioactive microspheres after intra-arterial injection in the legs of patients with peripheral vascular disease. AJR. 1973;118:820-826.
- [19] Coffman JD, Mannick JA. A simple objective test for arteriosclerosis obliterations. N Engl J Med. 1965;273:1297-1301.
- [20] Sheda H, O' Hara I. Study in peripheral circulation using I-131 and macroaggregated serum albumin. J Exp Med. 1970;101:311-314.
- [21] Siegel ME, Stewart CA. Thallium-201 peripheral perfusion scans: feasibility of single-dose, single-day, rest and stress study. AJR. 1981;136:1179-1183.
- [22] Gehring PJ, Hammond PB. The interrelationship between thallium and potassium in animals. J Pharmacol Exp Ther. 1967;155:187-201.
- [23] Pagnanelli RA, Basso DA. Myocardial perfusion imaging with ²⁰¹Tl. J Nucl Med Technol. 2010;38:1-3.
- [24] Oshima M, Akanabe H, Sakuma S, Yano T, Nishikimi N, Shionoya S. Quantification of leg muscle perfusion using thallium-201 single photon emission computed tomography. J Nucl Med. 1989;30:458-465.
- [25] Earnshaw JJ, Hardy JG, Hopkinson BR, Makin GS. Non-invasive investigation of lower limb revascularisation using resting thallium peripheral perfusion imaging. Eur J Nucl Med. 1986;12;443-446.
- [26] Hamanaka D, Odori T, Maeda H, Ishii Y, Hayakawa K, Torizuka K. A quantitative assessment of scintigraphy of the legs using ²⁰¹Tl. Eur J Nucl Med. 1984;9;12-16.
- [27] Kuśmierek J, Dabrowski J, Bienkiewicz M, Szuminski R, Plachcinska A. Radionuclide assessment of lower limb perfusion using ^{99m}Tc-MIBI in early stages of atherosclerosis. *Nucl Med Rev.* 2006;9:18-23.
- [28] Kailasnath P, Sinusas AJ. Technetium-99m-labeled myocardial perfusion agents; are they better than thallium-201? *Cardiol Rev.* 2001; 9:160-172.
- [29] Miles KA, Barber RW, Wraight EP, Cooper M, Appleton DS. Leg muscle scintigraphy with ⁹⁹Tc-MIBI in the assessment of peripheral vascular (arterial) disease. *Nucl Med Commun.* 1992;13:593-603.
- [30] Bajnok L, Kozlovszky B, Varga J, Antalffy J, Olvaszto S, Fulop T Jr. Technetium-99m sestamibi scintigraphy for the assessment of lower extremity ischemia in peripheral arterial disease. Eur J Nucl Med. 1994;21:1326-1332.
- [31] Soyer H, Uslu I. A patient with peripheral arterial stenosis diagnosed with lower extremity perfusion scintigraphy. Clin Nucl Med. 2007;32:458-459.
- [32] Schmidt MA, Chakrabarti A, Shamim-Uzzaman Q, Kaciroti N, Koeppe RA, Rajagopalan S. Calf flow reserve with H₂ ¹⁵O PET as a quantifiable index of lower extremity flow. J Nucl Med. 2003;44:915-919.
- [33] Scremin OU, Figoni SF, Norman K, et al. Preamputation evalua-

- tion of lower-limb skeletal muscle perfusion with ¹⁵O H₂O positron emission tomography. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89;473-486.
- [34] Peñuelas I, Aranguren XL, Abizanda G, et al. ¹³N-ammonia PET as a measurement of hindlimb perfusion in a mouse model of peripheral artery occlusive disease. *J Nucl Med.* 2007;48;1216-1223.
- [35] Depairon M, Zicot M. The quantitation of blood flow/metabolism coupling at rest and after exercise in peripheral arterial insufficiency, using PET and 15-O labeled tracers. *Angiology*. 1996;47;991-999.
- [36] Depairon M, Depresseux J-C, Petermans J, Zicot M. Assessment of flow and oxygen delivery to the lower extremity in arterial insufficiency: a PET-scan study comparison with other methods. *Angiology*. 1991;42: 788-795
- [37] Nuutila P, Kalliokoski K. Use of positron emission tomography in the assessment of skeletal muscle and tendon metabolism and perfusion. Scand J Med Sci Sports. 2000;10:346-350.
- [38] Ament W, Lubbers J, Rakhorst G, et al. Skeletal muscle perfusion measured by positron emission tomography during exercise. *Pflügers Arch.* 1998:436.653-658.
- [39] Kalliokoski KK, Knuuti J, Nuutila P. Relationship between muscle blood flow and oxygen uptake during exercise in endurance-trained and untrained men. J Appl Physiol. 2005;98:380-383.
- [40] Fischman AJ, Hsu H, Carter EA, et al. Regional measurement of canine skeletal muscle blood flow by positron emission tomography with H₂ ¹⁵O. J Appl Physiol. 2002;92:1709-1716.
- [41] Maddahi J. Properties of an ideal PET perfusion tracer; new PET tracer cases and data. J Nucl Cardiol. 2012;19(suppl):S30-S37.
- [42] Simons M. Angiogenesis; where do we stand now? Circulation. 2005;111:1556-1566.
- [43] Orbay H, Hong H, Zhang Y, Cai W. PET/SPECT imaging of hindlimb ischemia: focusing on angiogenesis and blood flow. Angiogenesis. 2013;16:279-287.
- [44] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473;298-307.
- [45] Lu E, Wagner WR, Schellenberger U, et al. Targeted in vivo labeling of receptors for vascular endothelial growth factor; approach to identification of ischemic tissue. Circulation. 2003;108:97-103.
- [46] Willmann JK, Chen K, Wang H, et al. Monitoring of the biological response to murine hindlimb ischemia with ⁶⁴Cu-labeled vascular endothelial growth factor-121 positron emission tomography. *Circula*tion. 2008;117:915-922.
- [47] Hua J, Dobrucki LW, Sadeghi MM, et al. Noninvasive imaging of angiogenesis with a ^{99m}Tc-labeled peptide targeted at alphaybeta3 integrin after murine hindlimb ischemia. *Circulation*. 2005; 111: 3255-3260.
- [48] Dobrucki LW, Dione DP, Kalinowski L, et al. Serial noninvasive targeted imaging of peripheral angiogenesis; validation and application of a semiautomated quantitative approach. J Nucl Med. 2009; 50:1356-1363.
- [49] Jeong JM, Hong MK, Chang YS, et al. Preparation of a promising angiogenesis PET imaging agent; ⁶⁸ Ga-labeled c(RGDyK)-isothiocyanatobenzyll-1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid and feasibility studies in mice. J Nucl Med. 2008; 49:830-836.
- [50] Almutairi A, Rossin R, Shokeen M, et al. Biodegradable dendritic positron- emitting nanoprobes for the noninvasive imaging of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:685-690.
- [51] Brooks PC, Clark RAF, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. Science. 1994;264;569-571.

- [52] Liu Y, Pressly ED, Abendschein DR, et al. Targeting angiogenesis using a C-type atrial natriuretic factor-conjugated nanoprobe and PET. J Nucl Med. 2011;52:1956-1963.
- [53] Maack T, Suzuki M, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. Science. 1987;238:675-678.
- [54] Sadeghi MM, Glover DK, Lanza GM, Fayad ZA, Johnson LL. Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque. J Nucl Med. 2010; 51 (suppl):51S-65S.
- [55] Cavalcanti Filho JLG, de Souza Leão Lima R, de Souza Machado Neto L, Kayat Bittencourt L, Domingues RC, da Fonseca LMB. PET/CT and vascular disease; current concepts. Eur J Radiol. 2011;80:60-67.
- [56] Chen W, Bural GG, Torigian DA, Rader DJ, Alavi A. Emerging role of FDG-PET/CT in assessing atherosclerosis in large arteries. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36;144-151.
- [57] Cocker MS, Mc Ardle B, Spence JD, et al. Imaging atherosclerosis with hybrid [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography imaging; what Leonardo da Vinci could not see. J Nucl Cardiol. 2012;19:1211-1225.
- [58] Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, et al. Atherosclerosis inflammation imaging with ¹⁸F-FDG PET; carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med.* 2008;49:871-878.
- [59] Rudd JHF, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [¹⁸ F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105;2708-2711.
- [60] Myers KS, Rudd JHF, Hailman EP, et al. Correlation between arterial FDG uptake and biomarkers in peripheral artery disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5:38-45.
- [61] Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. Clin Nucl Med. 2001;26:314-319.
- [62] Yun M, Jang S, Cucchiara A, Newberg AB, Alavi A. ¹⁸F FDG uptake in the large arteries; a correlation study with the atherogenic risk factors. *Semin Nucl Med.* 2002;32:70-76.
- [63] Rominger A, Saam T, Wolpers S, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med.* 2009;50:1611-1620.
- [64] Hag AMF, Ripa RS, Pedersen SF, Bodholdt RP, Kjaer A. Small animal positron emission tomography imaging and in vivo studies of atherosclerosis. Clin Physiol Funct Imaging. 2013;33:173-185.
- [65] Liu Y, Abendschein D, Woodard GE, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaque with ⁶⁴Cu-labeled natriuretic peptide and PET. J Nucl Med. 2010;51:85-91.
- [66] Derlin T, Richter U, Bannas P, et al. Feasibility of ¹⁸F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerosis plaque. J Nucl Med. 2010;51:862-865.
- [67] Derlin T, Habermann CR, Lengyel Z, et al. Feasibility of ¹¹C-acetate PET/CT for imaging of fatty acid synthesis in the atherosclerotic vessel wall. J Nucl Med. 2011;52:1848-1854.
- [68] Rondina MT, Lam UT, Pendleton RC, et al. ¹⁸F-FDG PET in the evaluation of acuity of deep vein thrombosis. *Clin Nucl Med.* 2012; 37:1139-1145.
- [69] Muto P, Lastoria S, Varrella P, et al. Detecting deep venous thrombosis with technetium-99m-labeled synthetic peptide P280. J Nucl Med. 1995;36;1384-1391.

- [70] Dunzinger A, Hafner F, Schaffler G, Piswanger-Soelkner JC, Brodmann M, Lipp RW. ^{99m}Tc-apcitide scintigraphy in patients with clinically suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35;2082-2087.
- [71] Butler SP, Boyd SJ, Parkes SL, Quinn RJ. Technetium-99m-modified recombinant tissue plasminogen activator to detect deep venous thrombosis. J Nucl Med. 1996:37:744-748.
- [72] Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. Circulation. 2004;109(12 suppl 1)19-114.
- [73] Naghavi M, John R, Naguib S, et al. pH heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. Atherosclerosis. 2002;164:27-35.
- [74] Sinusas AJ. The potential for myocardial imaging with hypoxia mark-

- ers. Semin Nucl Med. 1999;29:330-338.
- [75] Sosunov EA, Anyukhovsky EP, Sosunov AA, et al. pH (low) insertion peptide (pHLIP) targets ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:82-86.
- [76] Yip TC, Houle S, Tittley JG, Walker PM. Quantification of skeletal muscle necrosis in the lower extremities using ^{99m}Tc pyrophosphate with single photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun.* 1992;13:47-52.
- [77] Lee KH, Jung K, Song S, et al. Radiolabeled RGD uptake and alpha v integrin expression is enhanced in ischemic murine hindlimbs. J Nucl Med. 2005;46:472-478.

(收稿日期:2021-05-08)

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

- 1.责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。
 - 2.尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的8周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。
 - 3.二次发表的论文官面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。
 - 4.二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表的版本中的数据和解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。
- 5.在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:"本文首次发表在《中华内科杂志》,2015,54(1):18-21",英文为"This article is based on a study first reported in the *Chin J Intern Med*,2015,54(1):18-21"。
- 6.必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。
- 7.不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。
 - 8.中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。
- 9.图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的 6个月之后收录。
- 10.美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。

中华医学会杂志社