

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 延迟及断层显像诊断转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变的应用价值

任超¹ 任静芸¹ 杜延荣¹ 田庄² 何山² 王雪竹¹

郝志鑫¹ 丁洁¹ 张抒扬² 李方¹ 霍力¹

¹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、疑难重症及罕见病国家重点实验室(北京协和医院),北京 100730;²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院心内科、疑难重症及罕见病国家重点实验室(北京协和医院),北京 100730

通信作者:霍力, Email: huoli@pumch.cn

【摘要】 目的 探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -焦磷酸盐(PYP)不同采集方法在心脏淀粉样变(CA)诊断与病理分型中的应用。**方法** 回顾性分析2018年12月至2019年12月间北京协和医院31例临床怀疑CA的患者资料,其中男22例、女9例,年龄21~81(57.2±13.4)岁。患者注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP后不同时间行平面显像[早期显像(注射后1h)、延迟显像(注射后2~3h)]和断层显像(注射后1h)。以临床诊断为标准,分别采用视觉评分法(≥ 2 分为阳性)和半定量法[心脏与对侧肺摄取比值(H/CL) ≥ 1.5 诊断为阳性]分析 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP不同采集方法获得的CA及非CA患者的影像学特点。采用单因素方差分析和Bonferroni检验分析数据。**结果** 根据临床诊断,CA组15例[转甲状腺素蛋白相关CA(ATTR-CA)5例、轻链型CA(AL-CA)10例],非CA组16例。5例ATTR-CA患者双时相显像和SPECT/CT显像均为阳性;10例AL-CA患者中3例早期显像阳性,延迟显像和SPECT/CT显像阴性;16例非CA患者双时相显像和SPECT/CT显像均为阴性。延迟期平面显像及断层显像灵敏度均为5/5,特异性均为10/10,阳性预测值均为5/5,阴性预测值均为10/10,准确性均为15/15。31例患者中,转甲状腺素蛋白相关(TTR)突变基因患者16例,其中4例为家族性突变型(ATTRv),表现为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP显像阳性;12例诊断为非CA,表现为显像阴性。ATTR-CA组与AL-CA组早期显像H/CL(2.11±0.24与1.31±0.07)与延迟显像H/CL(2.02±0.19与1.30±0.05)差异均有统计学意义(F 值:75.41和87.15, Bonferroni检验,均 $P < 0.01$)。**结论** 早期平面显像对CA分型存在误诊现象,延迟期平面显像及断层显像结果一致性好,可准确诊断ATTR-CA。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP显像有助于发现TTR突变基因患者是否合并CA。

【关键词】 淀粉样变性;心肌;放射性核素显像;体层摄影术,发射型计算机,单光子; $^{99\text{m}}$ 锝焦磷酸盐

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0901500, 2016YFC0901501);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.cn321828-20200715-00282

Application value of delay-phase $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP scintigraphy and SPECT imaging for diagnosis of transthyretin-related cardiac amyloidosis

Ren Chao¹, Ren Jingyun¹, Du Yanrong¹, Tian Zhuang², He Shan², Wang Xuezh¹, Hao Zhixin¹, Ding Jie¹, Zhang Shuyang², Li Fang¹, Huo Li¹

¹Department 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; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases (Peking Union Medical College Hospital), Beijing 100730, China; ²Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases (Peking Union Medical College Hospital), Beijing 100730, China

Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

【Abstract】 Objective To investigate the application of different imaging methods of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -pyrophosphate (PYP) in the diagnosis and pathological classification of cardiac amyloidosis (CA). **Methods** A total of 31 patients (22 males, 9 females, age 21~81(57.2±13.4) years) with suspected CA who underwent $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP dual-phase scintigraphy (early-phase: 1 h, delay-phase: 2~3 h) and SPECT/CT (1 h)

between December 2018 and December 2019 in Peking Union Medical College Hospital were retrospectively included. Taking clinical diagnosis as the standard, the results of visual score (≥ 2 , positive) and semi-quantitative values (heart to contralateral lung (H/CL) ≥ 1.5 , positive) of $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP uptake in dual-phase scintigraphy and SPECT/CT imaging were analyzed. One-way analysis of variance and Bonferroni test were used to analyze the data. **Results** Among 31 patients with suspected CA, 15 were clinically diagnosed as CA (5 patients with transthyretin-related CA (ATTR-CA) and 10 patients with light chain CA (AL-CA)) and 16 were diagnosed as non-CA. All 5 patients with ATTR-CA had positive dual-phase scintigraphy and SPECT/CT imaging results. Three out of 10 patients with AL-CA had positive early-phase scintigraphy whereas negative delay-phase scintigraphy and SPECT/CT imaging results. Sixteen patients who were clinically diagnosed as non-CA had negative dual-phase scintigraphy and SPECT/CT imaging results. The sensitivity (5/5), specificity (10/10), positive predictive value (5/5), negative predictive value (10/10) and accuracy (15/15) of delay-phase scintigraphy and SPECT/CT imaging were the same. Among 31 patients, 16 patients carried transthyretin-related (TTR) gene mutation, and 4 of them who clinically diagnosed as variant ATTR (ATTRv) had positive image findings while 12 of them who not clinically diagnosed as CA had negative image findings. There were significant differences in H/CL between ATTR-CA group and AL-CA group in early-phase (2.11 ± 0.24 vs 1.31 ± 0.07) and delay-phase (2.02 ± 0.19 vs 1.30 ± 0.05 ; F values: 75.41 and 87.15, Bonferroni test, both $P < 0.01$). **Conclusions** $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP delay-phase scintigraphy and SPECT/CT have high diagnostic efficiencies in ATTR-CA, helping to determine the pathological classification of CA; while early-phase scintigraphy has false positive results. Moreover, $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP imaging is helpful to detect CA in patients with TTR gene mutation.

【Key words】 Amyloidosis; Myocardium; Radionuclide imaging; Tomography, emission-computed, single-photon; Technetium Tc 99m pyrophosphate

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901500, 2016YFC0901501); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2018-I2M-3-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200715-00282

淀粉样变性是由于不同前体蛋白异常折叠沉积于器官或组织的细胞间质中导致的疾病,累及心肌细胞时称为心脏淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)。临床中常见病理类型为轻链型 CA(light chain CA, AL-CA)和转甲状腺素蛋白相关 CA(transthyretin-related CA, ATTR-CA),后者根据转甲状腺素蛋白相关(transthyretin-related, TTR)基因有无突变又分为家族性突变型(variant ATTR, ATTRv)和老年性野生型(wild-type ATTR, ATTRwt),诊断的“金标准”为心内膜活组织检查(简称活检)和质谱分析^[1-3],临床操作复杂、不易开展,且不同病理类型治疗方法及预后差异很大^[4]。研究表明, $^{99}\text{Tc}^m$ -焦磷酸盐(pyrophosphate, PYP)显像可用于 ATTR-CA 的特异性诊断^[5],但我国在采集流程(如采集时间间隔)及采集方式(平面或断层显像)等方面的研究还不深入。本研究拟比较 $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP 双时相平面显像结果,并与断层显像结果进行对比,通过比较不同病理类型 CA 及 TTR 突变基因携带患者的图像特点,确定不同方法在 $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP 心肌显像诊断 ATTR-CA 中的作用。

资料与方法

1. 临床资料。2018 年 12 月至 2019 年 12 月,回顾性研究北京协和医院临床疑诊 CA 患者 31 例,男 22 例、女 9 例,年龄 21~81(57.2 ± 13.4)岁。纳入标

准:(1)心力衰竭伴病因未明左心室壁增厚的患者(男性 > 12 mm,女性 > 10 mm);(2) 60 岁以上病因不明射血分数保留型心力衰竭人群;(3)病因不明神经系统病变、双侧腕管综合征或房性心律失常(无心力衰竭及窦房结病变等高危因素)患者;(4) 已知或疑似家族性淀粉样变性患者,对心脏受累情况进行评估;(5)心脏 MR 或超声心动图提示为 CA,需进一步行 ATTR-CA 诊断的患者;(6)疑似患有 ATTR-CA 但无法行心脏 MR 检查(如肾功能不全或植入式心脏装置)的患者。排除标准:儿童、孕妇、哺乳期女性及无法配合完成检查者。所有患者均详细记录临床资料并签署知情同意书,行 $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP 双时相及断层显像。临床资料包括临床表现、血(尿)免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis, IFE)或游离轻链(free light chain, FLC)实验室检查、超声心动图、组织活检及基因检测结果。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. 显像方法。采用美国 GE 公司 Discovery 630 型 SPECT 仪,配平行孔低能高分辨准直器。 $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP 由北京师范大学师宏药物研制中心提供,放射性纯 $\geq 90\%$ 。按照美国心脏学会推荐的显像流程^[6],患者无需特殊准备,静脉注射 370~720 MBq $^{99}\text{Tc}^m$ -PYP。药物注射后 1 h 行早期显像,采集胸部前位及左侧位静态平面显像,仰卧位使心脏位于视野中央,采集矩阵为 256×256 ,能峰 140 keV,能窗

15%~20%,放大倍数 1.46,静态采集 750×10^3 计数;注射后 2~3 h 行延迟显像,注射后 1 h 行心脏局部 SPECT 断层显像,采集矩阵 128×128 ,准直器垂直模式 180° 采集, $6^\circ/\text{帧}$, $40 \text{ s}/\text{帧}$,能峰 140 keV,能窗 15%~20%,放大倍数 1.0。使用北京赛诺联合公司 m660 型 PET/CT 行低剂量 CT 扫描(120 kV, 35 mA, 采集 12 s),用于 SPECT 图像的衰减校正和图像融合。

3. 图像分析及数据处理方法。(1) 平面显像视觉评分法。由 2 位以上有经验的核医学科医师观察比较心脏与肋骨摄取浓度并评分:0 分为心脏无摄取,1 分为心脏摄取略低于肋骨摄取,2 分为心脏摄取等于肋骨摄取,3 分为心脏摄取大于肋骨摄取伴肋骨摄取明显减低或无摄取;0~1 分为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 显像阴性,2~3 分为显像阳性^[7]。

(2) 平面显像半定量分析法。在心脏区域用圆形勾画 ROI,并镜像至对侧胸部(避开骨折、乳腺假体及金属植入物等异常摄取区域),计算 ROI 平均计数,获得心脏与对侧肺摄取比值(heart to contralateral lung, H/CL)。H/CL ≥ 1.5 判断图像阳性,< 1.5 则为阴性^[8]。

(3) 断层图像视觉评价^[9]。将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 的弥漫性心肌摄取诊断为阳性,心腔血液滞留或局灶性心肌摄取诊断为阴性。

4. 确诊依据。参照 CA 临床诊断指南评估患者心脏是否存在淀粉样变性并行病理分型^[10],主要诊断依据如下(满足以下 3 条中的 1 条):(1) 心肌内膜活检阳性,即刚果红染色阳性且在偏振光下呈苹果绿双折射,并通过免疫组织化学和(或)质谱进行分型,确诊为 ATTR-CA;(2) 心外活检证实 ATTR 淀粉样变,并根据其他影像学检查(如心脏超声、MRI、PET 显像)高度怀疑心肌受累;(3) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 心肌显像为 2 级或 3 级心肌放射性摄取,血(尿)IFE 或

FLC 实验室检查结果排除 AL-CA,且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 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,定性资料以频数表示。采用单因素方差分析及 Bonferroni 检验分析定量资料组间差异,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析定性资料差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床相关结果(表 1)。根据 CA 诊断指南诊断标准^[10],31 例疑诊 CA 的患者中,CA 15 例,其中通过外周组织活检、影像学检查及基因检测结果确诊 ATTR-CA 5 例(ATTRv 4 例,ATTRwt 1 例),通过实验室检测及影像学诊断 AL-CA 型 10 例(λ 型 7 例, κ 型 3 例);非 CA 16 例,分别为 TTR 突变基因携带者 12 例,肥厚型心肌病 1 例及原因不明心脏病 3 例。在 16 例携带 TTR 突变基因患者中,4 例心脏受累者诊断为 ATTRv (Val50Met、Gly73Glu、Asp38Asn 及 Ala117Ser 基因突变型各 1 例),12 例未累及心脏者分别为 Ala117Ser 型 6 例、Val50Met 型 3 例、Ser97Tyr 型 2 例及 Asp38Asn 型 1 例。

2. CA 与非 CA 组患者 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 显像结果。(1) CA 组平面显像。15 例患者中,早期显像阳性 8 例,阴性 7 例。8 例阳性中,ATTR-CA 5 例[4 例视觉评分 3 分,1 例 2 分(图 1)]、AL-CA 3 例(视觉评分 2 分;图 2)。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP 早期显像诊断 ATTR-CA 的灵敏度为 5/5,特异性为 7/10,阳性预测值为 5/8,阴性预测值为 7/7,准确性为 12/15。延迟显像中,5 例 ATTR-CA 患者的图像仍为阳性,视觉评分及放射性分布形态未见明显变化(表 2;图 1)。3 例早期显像为阳性的 AL-CA 患者左心影及胸骨右侧心影放射性药

表 1 31 例疑诊 CA 的不同组别患者一般资料及部分检查结果比较

组别	例数	一般临床指标					活检(例)		实验室检查(例)		超声心动图(例)	
		男/女	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	体质 指数 (kg/m^2 ; $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min; $\bar{x} \pm s$)	高血压 (例)	心内膜 活检	其他 组织活检	血清/尿 IFE	血清 FLC	左心室 射血分数 <50%	室间隔厚度 或左心室 壁厚厚度 >12 mm
CA 组 ATTR-CA 型	5	4/1	59.2 \pm 17.6	22.1 \pm 4.6	81.6 \pm 8.3	0	0	2	0	0	0	5
CA 组 AL-CA 型	10	9/1	61.3 \pm 11.9	22.7 \pm 2.8	83.9 \pm 12.9	3	4	5	4	9	2	10
非 CA 组	16	9/7	54.0 \pm 13.2	24.2 \pm 3.9	77.7 \pm 13.6	2	1	2	0	0	0	2
合计	31	22/9	57.2 \pm 13.4	23.4 \pm 3.7	80.3 \pm 12.6	5	5	9	4	9	2	17
检验值		3.36 ^a	0.98	0.90	0.76	2.01 ^a	4.92 ^a	4.55 ^a	7.46 ^a	25.27 ^a	3.36 ^a	25.08 ^a
P 值		0.180	0.386	0.418	0.267	0.421	0.054	0.081	0.015	<0.001	0.118	<0.001

注:^a 为 χ^2 值,余为 F 值;AL-CA 为轻链型心脏淀粉样变,ATTR-CA 为转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变,CA 为心脏淀粉样变,FLC 为游离轻链,IFE 为免疫固定电泳;活检即活组织检查

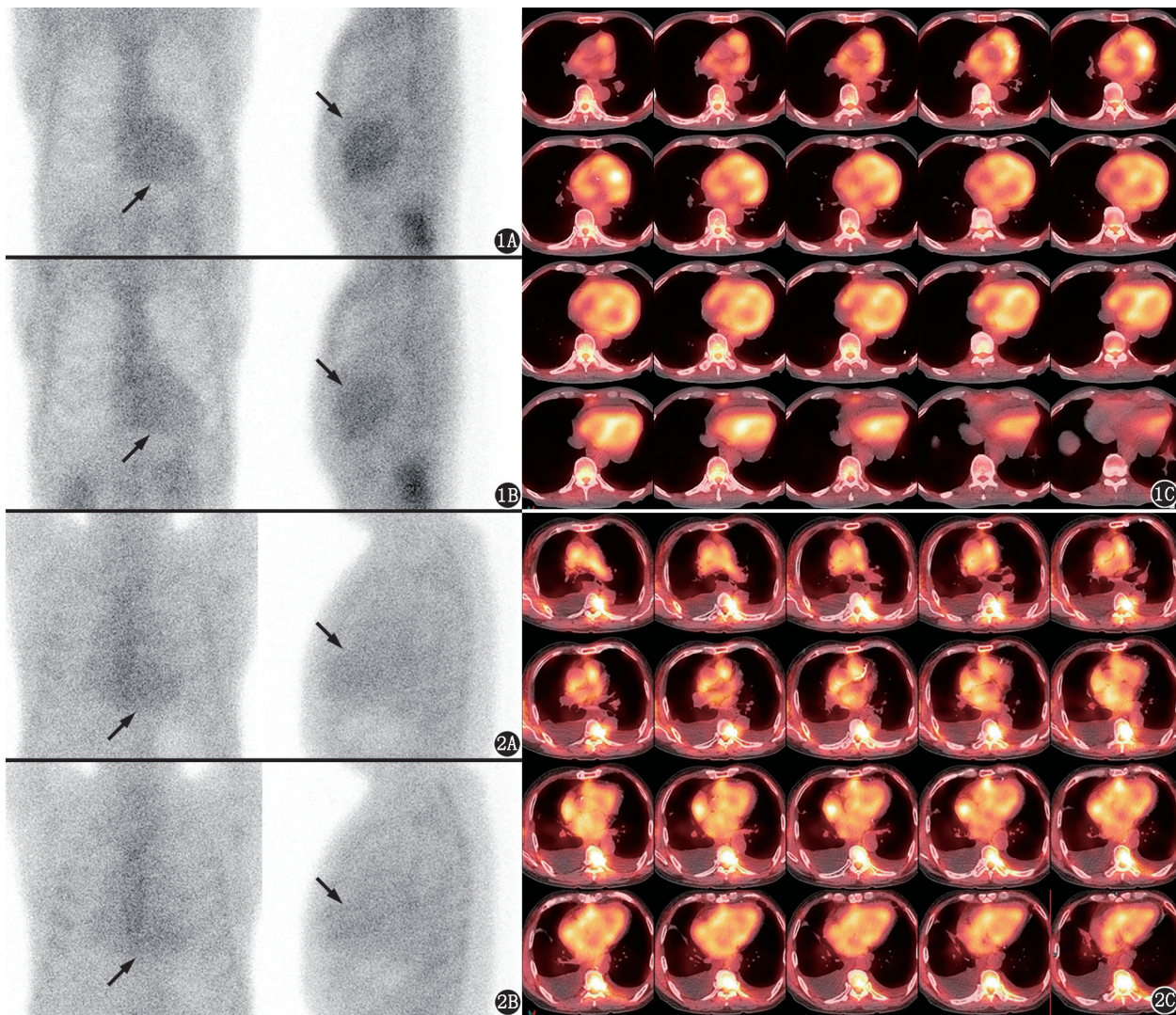


图 1 Ala117Ser 型转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变 (ATTR-CA) 患者(男,61 岁)⁹⁹Tc^m-焦膦酸盐 (PYP) 双时相显像 (箭头示心脏区域) 及 1 h 心肌断层显像图。1A.早期前位及左侧位平面显像示左心室心肌显影清晰,放射性分布呈“C”型,心脏区域放射性轻微摄取,心腔内有少量血液放射性分布,胸骨右侧心影可见轻度放射性摄取,轮廓尚清晰,摄取程度高于左心腔但低于左心肌,视觉评分 2 分;1B.延迟显像前位及左侧位平面显像示心脏区域放射性摄取,视觉评分 2 分;1C.断层显像示心肌弥漫性摄取,诊断为阳性 **图 2** λ 型轻链型心脏淀粉样变 (AL-CA) 患者(男,65 岁)⁹⁹Tc^m-PYP 双时相显像(箭头示心脏区域放射性摄取)及 1 h 心肌断层显像图。2A.早期前位及左侧位平面显像示左心室心肌摄取与心腔内放射性分布分界不清,胸骨右侧似可见心影,但轮廓不清,心脏区域放射性轻微摄取,视觉评分 2 分;2B.延迟显像前位及左侧位平面显像示心脏区域放射性摄取减低,视觉评分 1 分;2C.断层显像示无心肌弥漫性摄取,诊断为阴性

物摄取减低,视觉评分降为 1 分(图 2),诊断为阴性。⁹⁹Tc^m-PYP 延迟显像诊断 ATTR-CA 的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确性分别为 5/5、10/10、5/5、10/10 和 15/15。早期及延迟显像 ATTR-CA 组视觉评分与 AL-CA 组结果差异均有统计学意义(χ^2 值: 10.564 和 14.366,均 $P < 0.017$);对应的 H/CL 结果差异亦有统计学意义(Bonferroni 检验,均 $P < 0.01$)。

(2) CA 组断层显像。15 例患者 1 h 断层显像阳性 5 例,均为 ATTR-CA;显像阴性 10 例,均为 AL-CA 患者。显像阳性图像中,可准确分辨左心室心

肌轮廓,摄取程度明显高于肋骨,右心室可见轻度显影,但明显低于左心室心肌(图 1)。显像阴性图像中,放射性药物摄取为心腔血液本底,左、右心室及心房心肌无弥漫性摄取(图 2)。⁹⁹Tc^m-PYP 断层显像诊断 ATTR-CA 的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确性分别为 5/5、10/10、5/5、10/10 和 15/15。

(3) 非 CA 组患者⁹⁹Tc^m-PYP 显像结果。16 例非 CA 组患者中,早期和延迟期平面显像心肌显像均为阴性,视觉评分与 H/CL 随时间延长无明显变化。16 例患者断层显像均为阴性,心腔及心肌摄取

表 2 31 例疑诊 CA 的不同组别患者⁹⁹Tc^m-焦磷酸盐(PYP) 双时相显像视觉评分及半定量分析结果

组别	例数	早期显像视觉评分(例)				早期显像 H/CL($\bar{x}\pm s$)	延迟显像视觉评分(例)				延迟显像 H/CL($\bar{x}\pm s$)	断层显像(例)	
		0分	1分	2分	3分		0分	1分	2分	3分		阳性	阴性
ATTR-CA 组	5	0	0	1	4	2.11±0.24	0	0	1	4	2.02±0.19	5	0
AL-CA 组	10	0	7	3	0	1.31±0.07	0	10	0	0	1.30±0.05	0	10
非 CA 组	16	3	13	0	0	1.33±0.12	3	13	0	0	1.32±0.11	0	16
合计	31	3	20	4	4	1.45±0.32	3	23	1	4	1.43±0.29	5	16
检验值		22.73 ^a				75.41	22.61 ^a				87.15	21.16 ^a	
P 值		<0.001				<0.001	<0.001				<0.001	<0.001	

注:^a为 χ^2 值,余为F值;AL-CA为轻链型心脏淀粉样变,ATTR-CA为转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变,CA为心脏淀粉样变,H/CL为心脏与对侧肺摄取比值

程度相当,心肌无摄取或仅有轻度摄取,明显低于肋骨⁹⁹Tc^m-PYP摄取。

3. TTR 基因突变者⁹⁹Tc^m-PYP 显像结果。16 例存在 TTR 基因突变者中,4 例临床已明确累及心脏(ATTRv),12 例心肌未受累。4 例 ATTRv 患者双期及断层显像均为阳性,其中 1 例 2 分、3 例 3 分,双期显像评分未见明显变化。16 例患者早期和延迟期 H/CL 分别为 2.21±0.12 和 2.10±0.12。12 例心肌未受累的 TTR 突变基因携带者双期及断层显像均为阴性,其中 3 例 0 分、9 例 1 分,评分随时间延长未见明显变化;早期及延迟期 H/CL 分别为 1.35±0.15 和 1.35±0.12。

讨 论

CA 是淀粉样蛋白异常沉积于心肌细胞间质中所导致的罕见疾病,可引起室壁增厚、进行性收缩性和舒张性心力衰竭、心律失常甚至猝死。不同病理类型治疗方法及预后差异很大;AL-CA 预后差,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-CA 临床表现随着年龄的增长而进展,中位生存期约 43~75 个月,主要通过肝移植或药物治疗来阻断或延缓淀粉样物质的沉积^[11-13]。研究表明,⁹⁹Tc^m-PYP 显像能对 ATTR-CA 进行特异性诊断(灵敏度>99%,特异性 87%)^[10,14],结合血清学实验室检查,⁹⁹Tc^m-PYP 显像可代替心肌活检成为 ATTR-CA 诊断标准^[10]。在本研究中,患者注射药物后 1 h 早期平面显像有假阳性结果,延迟显像(药物注射后 2~3 h)及断层显像(药物注射后 1 h)可避免早期显像的误诊,这与目前指南推荐延迟显像的结论一致^[10]。本研究认为,由于 1 h 断层显像结果与延迟期平面显像结果灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确性均一致,1 h 断层显像即可保证对 ATTR-CA 诊断的准确性,在临床实践中,可用断层采集方法代替延迟显像,减少患者检查时间。

本研究中,3 例 AL-CA 患者早期和延迟期平面显像视觉评分结果不一致(由 2 分降为 1 分),ATTR-CA 及非 CA 的患者显像结果均一致。分析 3 例早期显像假阳性患者断层图像发现,⁹⁹Tc^m-PYP 在胸腔血液内分布是导致平面显像评分高估的主要原因,其机制可能与 AL-CA 患者病变更易累及肾脏,导致肾脏排泄慢,血浆清除率减低有关。临床中对怀疑 AL-CA 的患者可通过实验室检查(血清/尿 IFE 或血清 FLC 检测)判断是否有异常单克隆免疫球蛋白轻链或采用 PET 淀粉样蛋白特异性显像剂[如¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-flutemetamol 和¹¹C-匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound B, PIB)]辅助诊断^[15-17]。

⁹⁹Tc^m-PYP 显像在 16 例非 CA 患者中放射性主要浓聚于骨骼,心脏无明显放射性浓聚,其中 12 例 TTR 突变基因携带者为 4 例 ATTRv 患者的家系成员。ATTRv 的突变基因超过 120 种类型,表现为常染色体显性遗传,其发病率与临床表现因突变基因类型、种族、年龄和性别不同而变化,因此患者虽然携带 TTR 突变基因但淀粉样变并不一定累及心脏。本研究中临床已证实的 12 例非 CA 的 TTR 突变基因携带患者⁹⁹Tc^m-PYP 显像均为阴性,4 例 ATTRv 患者均为阳性,提示⁹⁹Tc^m-PYP 显像可用于家族性 TTR 基因携带者 CA 早期筛查。有研究表明,早期 ATTRv 患者淀粉样蛋白结构为长淀粉样纤维(B 型纤维),受到微钙化的影响与⁹⁹Tc^m-PYP 亲和力低^[18]。因此,TTR 突变基因携带者出现心脏受累是病程渐进过程,需要更密切的⁹⁹Tc^m-PYP 显像随访监测评分为 1 分且存在 TTR 突变基因的患者以早期诊断 CA,而⁹⁹Tc^m-PYP 显像 1 分患者是否需行早期干预治疗目前尚待探讨。

本研究显示,对于临床疑诊 ATTR-CA 的患者,单纯采用 1 h 平面显像可能造成误诊,特别是对视觉评分 2 分的患者,必须加行 1 h 断层显像或 2~3 h 延迟显像,以减少早期显像误诊。本研究样本量较

小,特别是 ATTR 患者较少,导致延迟显像及断层显像的诊断灵敏度和特异性均为 100%,此数据需进行多中心、大样本的研究结果予以证实。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 任超:研究实施、论文撰写;任静芸、杜延荣、何山、王雪竹、郝志鑫、丁洁:研究实施;田庄、张抒扬、李方、霍力:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Satoskar AA, Efebera Y, Hasan A, et al. Strong transthyretin immunostaining: potential pitfall in cardiac amyloid typing[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(11): 1685-1690. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182263d74.
- [2] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens[J]. *Blood*, 2009, 114(24): 4957-4959. DOI:10.1182/blood-2009-07-230722.
- [3] Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses [J]. *Circulation*, 2005, 112(13): 2047-2060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
- [4] Fontana M, Ćorović A, Scully P, et al. Myocardial amyloidosis: the exemplar interstitial disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(11 Pt 2): 2345-2356. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.06.023.
- [5] Ramsay SC, Cuscaden C. The current status of quantitative SPECT/CT in the assessment of transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(5): 1464-1468. DOI: 10.1007/s12350-019-01935-1.
- [6] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging [J]. *J Card Fail*, 2019, 25(11): e1-e39. DOI:10.1016/j.cardfail.2019.08.001.
- [7] Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}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.
- [8] Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. ^{99m}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.
- [9] Masri A, Bukhari S, Ahmad S, et al. Efficient 1-hour technetium-99m pyrophosphate imaging protocol for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(2): e010249. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.010249.
- [10] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 2 of 2—diagnostic criteria and appropriate utilization [J]. *J Card Fail*, 2019, 25(11): 854-865. DOI:10.1016/j.cardfail.2019.08.002.
- [11] Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(4): 525-532. DOI:10.1111/bjh.12286.
- [12] Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study [J]. *Ann Med*, 2008, 40(3): 232-239. DOI: 10.1080/07853890701842988.
- [13] 任静芸,何山,田庄,等.核医学显像在心肌淀粉样变诊断中的应用进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(12): 759-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.013.
Ren JY, He S, Tian Z, et al. Application of nuclear medical imaging in the diagnosis of myocardial amyloidosis [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(12): 759-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.013.
- [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] Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. ¹⁸F-florbetapir binds specifically to myocardial light chain and transthyretin amyloid deposits: autoradiography study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(8): e002954. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.114.002954.
- [16] Dietemann S, Nkoulou R. Amyloid PET imaging in cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-flutemetamol positron emission tomography [J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(8): 624-628. DOI:10.1007/s12149-019-01372-7.
- [17] Lee SP, Lee ES, Choi H, et al. ¹¹C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(1): 50-59. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.09.018.
- [18] Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, et al. ^{99m}Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis [J]. *Ups J Med Sci*, 2016, 121(1): 17-24. DOI: 10.3109/03009734.2015.1122687.

(收稿日期:2020-07-15)