

综述

动脉粥样硬化易损斑块
无创检测的分子影像研究进展*

丁恩慈 陆东燕 魏利娟

沈 婕*

天津市第一中心医院核医学科
(天津 300192)

【摘要】随着动脉粥样硬化发病率增高，中风呈年轻化趋势。提前识别易损斑块、防止其成为罪犯血管是心血管病预防的重要方向。分子影像探针用于早期无创性检测动脉粥样硬化易损斑块是近年来的研究热点。它们能从代谢、分子层面实时地探寻在体状态下的病生理过程，检测炎症和微钙化等微观过程，无创地观察动脉粥样硬化程度、斑块的代谢情况，监测斑块进展及治疗效果，并探寻它们与心血管疾病风险的关联性，对及时改善心血管疾病的诊断和管理体系有着重要的临床价值。

【关键词】动脉粥样硬化；易损斑块；分子影像；PET/CT

【中图分类号】A

【文献标识码】A

【基金项目】天津市卫生健康科技项目，面上项目(TJWJ2021MS013)；天津市第一中心医院科技基金(2020CF25)；天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-041A)；天津市应用基础研究多元投入基金项目(21JCYBJC01060)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.12.068

The Progress of Molecular Imaging in Non-Invasive Detection of Atherosclerotic Vulnerable Plaque

DING En-ci, LU Dong-yan, WEI Li-juan, SHEN Jie*.

Department of Nuclear Medicine, Tianjin First Central Hospital, 24 Fu Kang Road, Tianjin 300192, China

ABSTRACT

With increasing of the incidence of atherosclerosis, stroke is showing a younger trend. Identifying vulnerable plaques in advance and preventing them from becoming blood vessels of criminals are important direction in the prevention of cardiovascular diseases. Molecular imaging probes and related nanoprobes for early noninvasive detection of atherosclerotic vulnerable plaque are the focus of research in recent years. They can explore the pathophysiological process in the body in real time from the metabolic and molecular levels, and detect inflammation and microcalcification and other micro-processes, and noninvasively observe the degree of atherosclerosis and the metabolism of plaque monitoring the progress of plaque and the treatment effects, and explore their relationship with cardiovascular disease risk, so as to improve the diagnosis and the management system of cardiovascular disease in a timely manner with important clinical value.

Keywords: Atherosclerosis; Vulnerable Plaque; Molecular Imaging; PET/CT

由美国心脏病协会统计显示，随着人口老龄化和风险因素的积累，动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)患病率持续上升，致使中风呈年轻化趋势^[1]。高度的致死率及致残率给我国带来巨大的经济损失。如何从疾病预防角度出发，提前识别易损斑块，防止其成为罪犯血管，从根源上减少急性缺血性疾病的发生，降低致残及致死率是心血管病预防的重要方向。本文从动脉粥样硬化易损斑块的角度对目前分子影像探针无创检测易损斑块的方法进行了综述。

1 动脉粥样硬化易损斑块的病生理机制

AS斑块存在巨噬细胞等炎性细胞，主要发生在大中动脉壁上^[2]，最初被认为是脂质堆积和代谢失衡所致，其特征是炎症细胞和氧化脂质在血管壁内积聚，导致斑块的形成^[3]。AS斑块中的不稳定斑块，即易损斑块(vulnerable plaque, VP)，其糜烂和破裂是形成心脏病发作和中风疾病过程的基础^[4]。最近，通过一项试验验证了这一假设，其中使用白介素-1 β 抑制剂canakinumab的抗炎治疗显著降低了心血管事件的发生率^[5]。Dongye Li等^[6]用MR血管壁成像研究发现颅外颈动脉的斑块和斑块内出血患病率最高，亚洲有症状患者颅内动脉最常见的是严重狭窄，并发现结合颅内、颈外动脉及主动脉弓的壁厚测量对急性缺血性病变的预测价值高于对每个单独血管床的测量，这表明需要更多地关注多个血管的斑块负荷评估。

易损斑块是指那些容易破裂导致血栓倾向、可能引起中风或脑血管病变的危险斑块，其病理特征包括溃疡、炎性细胞浸润(单核、巨噬细胞)、回声透光、大脂质核、薄纤维帽、阳性膨胀血管重塑、斑点状分布和微观钙化^[7]等。新生血管是易损斑块破裂和进展的重要原因，其血管生成过程和内皮细胞通透性增加会导致斑块形成局部坏死、炎性细胞聚集，最终导致斑块破裂。美国心脏协会根据颈动脉粥样硬化斑块成分组织不同分为8型^[8]，发现颅内动脉易损斑块的组织成分与冠状动脉及颈动脉AS斑块类似。这种颅内斑块因体积不大而使病变血管管腔狭窄不明显，患者临床症状往往不明显，但其破裂成为罪犯血管引起的急性心脑血管事件却有严重的后果。因此防止急性缺血性心脑血管事件就必须尽早发现易损斑块并及时给予干预措施。大多数检测到的颈动脉斑块并未导致管腔狭窄，所以传统核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及CT血管成像(CT angiography, CTA)往往无法鉴别易损斑块。故寻找其他可早期无创检测和评估动脉粥样硬化易损斑块稳定性的方法至关重要。

2 目前主要的易损斑块检测方法及其局限性

鉴别斑块性质以血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)、光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)、高分辨MR为主的医学影像已经取得部分进展。IVUS是血管介入的成像方式，可观察血管横截面结构，测量管壁纤维化、脂质及钙化等病变，进而对斑块进行定性诊断。但IVUS是侵入性检查，不能作为常规检查。OCT是利用近红外光作为光源进行的高分辨率成像方式，可以观察斑块内部细微结构，被称为“光学活检”，是目前评价斑块的“金标准”。但其需要介入过程而被视为有创检查，且检查费用昂贵，难以广泛应用于临床。

【第一作者】丁恩慈，女，副主任医师，主要研究方向：动脉粥样硬化及心肌的影像诊断及分子显像。E-mail: 343488421@qq.com

【通讯作者】沈 婕，女，主任医师，主要研究方向：动脉粥样硬化及心肌的影像诊断及分子显像。E-mail: shenjiejie_vip@126.com

高分辨MR对于易损斑块的识别有很高的敏感性和特异性。新型磁共振造影剂开发和表面相控阵线圈的应用可以改变组织弛豫,提高对比度,成像范围也有效扩大。对比增强的全身磁共振血管成像允许系统显示整个血管树的分层并量化心血管疾病,在检测狭窄方面也显示出高度准确性,能够检测早期动脉粥样硬化疾病。MR血管壁“黑血”和“亮血”技术可以增加管腔内血液与斑块对比度,对AS斑块的范围、厚度、面积、组织成分、炎症反应等重要生物学特征进行定性测量。但心脏节律性运动和呼吸运动使MR成像易产生伪影,并且冠脉较细、走行迂曲使得显影不够清晰,因此MR血管壁成像技术在冠状动脉成像方面应用无法普及。而MRI扫描时间过长,部分病人无法承受,导致一定的伪影等因素亦影响图像质量或迫使部分患者中途放弃;幽闭恐惧症及体内有金属支架的患者不适做MRI检查;MR对钙化不敏感;另外,MRI序列及参数不统一导致显像不佳,还有待进一步完善。

3 SPECT/CT及PET/CT等分子影像技术对易损斑块的检测价值及研究进展

基于单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography/computer tomography, SPECT/CT)和正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computer tomography, PET/CT)的分子影像技术能从代谢、分子层面实时地探寻在体状态下的病生理过程,检测炎症和微钙化等微观过程^[9],可以无创地观察动脉粥样硬化程度、斑块的代谢情况,成为鉴别易损斑块的重要检查方法。利用参与AS斑块形成过程的放射性核素标记化合物来进行显像,从分子影像水平阐明斑块基因表达的异常、生化代谢变化及细胞信息传导等,为AS斑块的诊断、治疗和对病变进展研究方面提供必要的信息。

3.1 SPECT/CT对易损斑块的探测价值和初步研究 研究显示^[10]动脉粥样硬化血管钙化与炎症直接相关,是对斑块内坏死和炎症细胞浸润的细胞反应,并且国际上已经提出破裂斑块内的炎症负荷源自活化巨噬细胞的表达显著增加,为识别高风险易损斑块的主要标准。放射性标记的耐久毒素可用于动脉粥样硬化的探测^[11]。Yan Hu等^[12]用放射性核素锝(technetium-99m, ^{99m}Tc; T_{1/2} = 6.02 h, E_γ = 141keV)对耐久毒素和膜联蛋白V进行放射性标记,用于可视化评估动脉粥样硬化斑块,发现两种示踪剂的高摄取灶都含有丰富的凋亡巨噬细胞,并证实^{[99m}Tc]耐久毒素可用于定量评估动脉粥样硬化的易损斑块。Gezim Bala等^[13]用^{99m}Tc标记在交替活化的巨噬细胞上表达的巨噬细胞甘露糖受体(MMR),评估在动脉粥样硬化小鼠模型中使用抗MMR纳米抗体(Nbs)作为核医学成像的分子示踪剂的可行性。但他们并未在病变处观察到MMR特异性Nbs的显著摄取,可能与周围血管摄取背景有关。

3.2 PET/CT分子探针易损斑块的探测价值和研究进展 正电子发射断层扫描(PET)已用于可视化动脉粥样硬化斑块及其相关炎症的各个方面,大多数PET示踪剂靶向动脉粥样硬化病变内的活化巨噬细胞^[14-16]。Al-Enezi MS等^[17]学者发现老年人的^{[18}F]-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET/CT中,从无钙化到节段性钙化都可以有示踪剂摄取,多点状钙化灶比单纯钙化的摄取强。加拿大一项动脉粥样硬化成像网络研究^[18]表明¹⁸F-FDG可作为颈动脉斑块巨噬细胞表达的分子显像剂并证明¹⁸F-FDG摄取与炎症白细胞负荷有关。Figuerola AL^[19]等学者发现,在CT和组织病理学上具有高风险形态特征的斑块显示更高的¹⁸F-FDG的放射性浓集。而¹⁸F-FDG异常浓集的动脉则有导致发生心血管事件或脑血管事件更高的风险^[9,20]。Kelly PJ等^[21]则证明斑块炎症相关的¹⁸F-FDG摄取可以独立预测未来复发性中风,且有助于患者对颈动脉血运重建的选择,并表明抗炎药可能对预防中风后血管阻塞有益,并提出还需要进一步的研究。¹⁸F-FDG在炎症区积聚的特点已经被用来量化动脉粥样硬化中积累的炎症细胞,因此¹⁸F-FDG在高风险颈动脉斑块中的摄取程度可以帮助鉴别易损斑块,并识别近期与远期脑血管事件的可能,同时也广泛用于评估新疗法的功效^[12]。Ahmed Tawakol等^[23]分析了PET/MR对动脉粥样硬化的应用,指出在冠状动脉循环中,¹⁸F-FDG斑块成像受到心肌细胞摄取的竞争阻碍,动脉粥样硬化的MRI评估也受到冠状动脉运动的限制。除了¹⁸F-FDG

之外,⁶⁸Ga标记的示踪剂已被成功用于动脉粥样硬化斑块成像,包括⁶⁸Ga-dotatate^[24]、⁶⁸Ga-Pentixafor^[25,26],⁶⁸Ga-Pentixafor甚至用于冠状动脉等小血管成像^[26]。

冠状动脉粥样硬化的钙化是一个有机可调控的类似骨形成的复杂过程,是主动性代谢过程。¹⁸F-NaF是骨骼高敏感的示踪剂,可通过化学吸附作用反映骨吸收及骨血流情况,通过与骨羟基磷灰石晶体的羟基发生离子交换后形成氟化羟基磷灰石,进而直观地显示出骨代谢的改变。Joshi等^[27]分析了40例近期心肌梗死患者的¹⁸F-NaF PET/CT成像,高¹⁸F-NaF活性斑块在超声成像上更有可能表现出高风险的形态特征,即脂芯的正重塑、微钙化和坏死,并发现罪犯斑块的背景比(TBR)显著高于非罪犯斑块(1.66 vs 1.24)。Irkle等人^[28]将稳定的宏观钙化与高风险的微钙化区分开来。Oliveira-Santos等研究^[29]发现大多数钙评分为零的个体中(12/17)可以有冠状动脉的¹⁸F-NaF显著摄取。部分钙评分在11到100之间的受试者也显示出显著上升。钙评分>100的两个人中只有一个有氟化物摄取。因此,冠状动脉中¹⁸F-NaF摄取与钙评分之间没有相关性。这可能是由于示踪剂浓集灶往往为活动性的微钙化,在CT上密度不够高而无法显示其评分,无示踪剂浓集的高密度钙化可能是非活动性钙化。该研究^[29]提出该技术可以在将来用于选择能够用于高强度他汀类药物治疗的初始个体,因为它提供关于活动性动脉粥样硬化负荷的解剖学和功能信息。Marchesseau等^[30]对心梗患者罪犯血管的研究显示¹⁸F-NaF被罪犯冠状动脉粥样硬化和心肌梗死组织吸收,因为活动性AS及陈旧性梗死的心肌有不同程度的钙化,因此¹⁸F-NaF可以检测易损斑块的性质及心肌瘢痕组织。同时NaF在心肌摄取的本底很低,相对于心肌高摄取的FDG来说,更有助于辨别和定位AS不稳定斑块。

Philip M等^[31]学者对比研究了冠状动脉的¹⁸F-FDG和¹⁸F-NaF的PET/MR成像,提供了大量关于动脉斑块信息,辨别出血、重塑、炎症及钙化等病理生理变化,进而识别易损斑块,同时能评估心肌功能、血流灌注及陈旧梗死的疤痕组织,对缺血性心脏病进行全面、多方面评估。McKenney-Drake ML^[9]等比较¹⁸F-FDG和¹⁸F-NaF的放射性活性与疾病的临床和病理分析发现,¹⁸F-NaF的关联性更强。冠状动脉¹⁸F-NaF活性增高与CAD和心绞痛发生率增加相关,并与冠心病和重大不良心脏事件病史有显著关系,但¹⁸F-FDG与其关联性较小。这有可能是因为心肌高摄取¹⁸F-FDG的生理状态,掩盖了冠状动脉易损斑块的病理吸收,因此也极大地减弱了其评估动脉粥样硬化负荷的能力及易损斑块的识别,在临床应用上受到一定的限制。

3.3 PET/CT分子探针易损斑块的疗效监测价值 日本学者^[32]选用兔作为动脉粥样硬化实验模型,治疗前进行¹⁸F-FDG PET/CT显像,发现实验兔的病变动脉血管壁示踪剂浓集,并且与斑块中巨噬细胞的数量呈正相关;用抗氧化剂丙丁酚治疗6个月,病变的示踪剂浓集程度明显减低;表明¹⁸F-FDG PET不仅能显示不稳定性斑块,而且能评价及监测斑块药物疗效。这在其他的研究中也被证明,在一项对43名患者用¹⁸F-FDG PET进行癌症筛查的研究中^[33],在随机接受辛伐他汀药物干预与单独饮食改变的人群中,发现只有药物治疗组的斑块SUV值显著降低。在一项使用兔子模型的类似研究中^[34],发现在持续高脂饮食的动物中,¹⁸F-FDG摄取显著增加,而在恢复正常饮食的动物中,¹⁸F-FDG摄取显著减少,因此¹⁸F-FDG PET可以定量体内巨噬细胞含量,并连续监测动脉粥样硬化易损斑块中FDG活性的变化。

本文中我们初步概述了分子成像探针用于早期检测动脉粥样硬化易损斑块的研究进展,证明它们与心血管疾病风险的关联性。分子影像在未来的临床应用中有望保持其早期、敏感的优势,不断改善疾病的诊断和管理体系,为疾病的早期预防起到保驾护航的作用。

参考文献

- [1] Virani S S, Alonso A, Benjamin E J, et al. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3; 141(9): e139–e596.
- [2] Fava C, Montagnana M. Atherosclerosis is an inflammatory disease which lacks a common anti-inflammatory therapy: how human genetics can help to this issue. A narrative review. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 55.

(下转第 187 页)

上则表现为嫌色细胞与鳞状细胞混合交错存在,具有特征性;本病例肿瘤组织以嫌色细胞癌为主(A区),免疫组织化学中CK7、CD117阳性表达为其典型特征,而部分区域内(B区)CK5/6、H-CK、P-CK、p40、CK19均呈阳性表达,表明肿瘤组织中含有鳞状细胞癌成分,则符合嫌色细胞癌合并鳞状细胞癌病理改变。

肾嫌色细胞癌合并鳞状细胞癌患者临床症状中仍以腰痛、血尿及肾区扣痛等为主要表现,与肾脏恶性肿瘤无特异性。因该病罕见,就目前国内关于其影像学表现的相关文献报道基本为零,本文就以收集到的这一病例的影像学征象为基础,浅谈下肾嫌色细胞癌合并鳞状细胞癌哪些影像学表现对于该病的诊断有所帮助。该病例具有如下影像学表现①病灶大(9.1cm×8.7cm×7.6cm)且主要位于肾轮廓之内;②密度不均匀,可见片状坏死、囊变及不规则钙化灶;③增强扫描呈不均匀强化,病灶内侧区域皮质轻度强化且强化程度低于肾皮质,实质期其强化程度较皮质期略减低;病灶外侧区域以坏死、囊变为主,增强扫描边缘可见强化;以上征象中坏死囊变、钙化及其强化程度变化为其特征,与肾脏其他肿瘤(单纯嫌色细胞癌、透明细胞癌、乳头状细胞癌、嗜酸性腺瘤等)的鉴别具有较大帮助。

鉴别诊断①嫌色细胞癌:为肾脏少血供肿瘤,病灶多较大,呈类圆形改变,很少出现坏死、出血和囊变,较小者密度多较均匀,但约40%病灶内可出现钙化具有特征性,少数可见中央瘢痕,增强扫描时呈轻-中度持续强化^[2-4];肾嫌色细胞癌合并鳞状细胞癌因同时含有两种癌细胞,病灶大小、不规则钙化、轻-中度强化均符合嫌色细胞癌的影像特点,但坏死、囊变表明其有别于单纯嫌色细胞癌。②透明细胞癌:为肾脏最常见恶性肿瘤,多起源于肾皮质而向肾外突出,常合并坏死、囊变,可伴有钙化、但多为点状,大多数病灶可见假包膜;因其为富血供肿瘤,增强扫描呈“快进快出”改变为其主要特征^[5-6];本病中病灶内片状坏死囊变符合透明细胞癌征象,但病灶位置、血供、钙化均不支持。

③乳头状细胞癌:可为多发或双侧发病,可表现为囊性或实性,边界多较清楚,钙化少见,为乏血供肿瘤,增强扫描多为轻度强化^[7]。④嗜酸性腺瘤:为肾脏少见良性肿瘤,其内可见星形中央瘢痕,增强扫描呈现“放射样”或“轮辐样”强化改变,具有特征性^[8-9]。

肾嫌色细胞癌合并鳞状细胞癌极为罕见,临床症状不典型,影像学征象中虽具有一定特征,但由于病例少、对其认识不足,因而病理诊断仍为其“金标准”;该病首选手术切除,但其预后与鳞状细胞分化程度及所占比例相关,其相关性有待进一步研究。

参考文献

- [1]王晨静,郭文娟,罗荣奎,等.嫌色细胞癌合并肾鳞状细胞癌1例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2017,33(12):1391-1393.
- [2]邓波,孟令平,李长富,等.肾嫌色细胞癌CT、MRI影像学及病理学特征分析[J].安徽医学,2020,41(5):576-579.
- [3]张芬芬,黄丽娜,丁庆国,等.肾合性嗜酸细胞腺瘤-嫌色细胞肿瘤的影像学表现[J].中国医学影像学杂志,2019,27(6):466-469.
- [4]李清霞,何健,汪维,等.肾脏嫌色细胞癌影像分析(附20例报告)[J].中国CT和MRI杂志,2016,14(6):79-81.
- [5]何德娇,凌娜,汪伟伟.MSCT对肾透明细胞癌及其Fuhrman分级的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(1):91-94,110.
- [6]戴清思,殷小平,王谦,等.肾透明细胞癌及肾嗜酸细胞腺瘤的多层螺旋CT分析与鉴别[J].实用放射学杂志,2019,35(10):1627-1631.
- [7]曹英,马强,钟鹏,等.透明细胞乳头状肾细胞癌2例报道并文献复习[J].诊断病理学杂志,2018,25(3):177-180.
- [8]尚燕宁,蔡丰,任安,等.CT相对强化比值鉴别肾嗜酸性细胞瘤与肾透明细胞癌的应用价值[J].放射学实践,2016,31(2):159-162.
- [9]满术千,张学勇,李旭丹,等.肾脏嗜酸细胞腺瘤影像学分析[J].医学影像学杂志,2015,25(2):289-292.

(收稿日期:2020-11-15)

(校对编辑:姚丽娜)

(上接第185页)

- [3]Osborn E A,Kessinger C W,Tawakol A,et al.Metabolic and molecular imaging of Atherosclerosis and Venous Thromboembolism.J Nucl Med. 2017,58(6):871-877.
- [4]仲昭宇,田野,杨力明.TFEB调控脂代谢稳态动脉粥样硬化斑块的新机制.基础医学与临床,2016,36,116-120.
- [5]Ridker P M,Everett B M,Thuren T,et al.Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease.N Engl J Med. 2017,377:1119-1131.
- [6]Li D,Dai W,Cai Y,et al.Atherosclerosis in stroke-related vascular beds and stroke risk: a 3-D MR vessel wall imaging study. Ann. Clin. Trans. Neurol, 2018, 5, 1599-1610.
- [7]Cocker M S,Spence J D,Hammond R,et al.[18F]-NaF PET/CT identifies active calcification in carotid plaque. JACC Cardiovasc Imaging, 2017, 10(4): 486-488.
- [8]Benjamin EJ,Muntner P,Alonso A,et al.Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American heart association published correction appears in Circulation, 2020 Jan 14; 141(2): e333. Circulation, 2019, 139(10): e56-e528.
- [9]McKenney-Drake M L,Moghbel M C,Paydary K,et al.18F-NaF and 18F-FDG as molecular probes in the evaluation of atherosclerosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, N ov; 45(12): 2190-2200.
- [10]Joshi N V,Vesey A T,Williams MC,et al.18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet, 2014, 383(9918): 705-713.
- [11]Liu Z,Larsen B T,Lerman L O,et al.Detection of atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice using (99m)Tc-duramycin. Nucl Med Biol. 2016, 43(8): 496-505.
- [12]Hu Y,Liu G,Zhang H,et al.A comparison of [99mTc]duramycin and [99mTc]annexin V in SPECT/CT imaging atherosclerotic plaques. Mol Imaging Biol. 2018, 20(2): 249-259.
- [13]Bala G,Baudhuin H,Remory I,et al.Evaluation of [99mTc]radiolabeled macrophage mannose receptor-specific nanobodies for targeting of atherosclerotic lesions in mice. Mol Imaging Biol. 2018, 20(2): 260-267.
- [14]Joseph P,Tawakol A.Imaging atherosclerosis with positron emission tomography. Eur Heart J, 2016, 37: 2974-2980.
- [15]Tarkin J M,Dweck M R,Evans N R,et al.Imaging atherosclerosis. Circ Res. 2016, 118: 750-769.
- [16]Moghbel M,Al-Zaghal A,Werner T J,et al.The role of PET in evaluating atherosclerosis: a critical review. Semin Nucl Med, 2018, 48(6): 488-497.
- [17]Al-Enezi M S,Abdo R A,Mokeddem M Y,et al.Assessment of artery calcification in atherosclerosis with dynamic 18F-FDG-PET/CT imaging in elderly subjects. Int J Cardiovasc Imaging, 2019, 35(5): 947-954.
- [18]Cocker M S,Spence J D,Hammond R,et al.[18F]-fluorodeoxyglucose PET/CT imaging as a marker of carotid plaque inflammation: Comparison to immunohistochemistry and relationship to acuity of events. Int J Cardiol, 2018, 271, 378-386.
- [19]Figueroa A L,Subramanian S S,Cury R C,et al.Distribution of inflammation within carotid atherosclerotic plaques with high-risk morphological features: a comparison between positron emission tomography activity, plaque morphology, and histopathology. Circ Cardiovasc Imaging, 2012 Jan, 5(1): 69-77.
- [20]Marnane M,Merwick A,Sheehan O C,et al.Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. Ann Neurol, 2012 May, 71(5): 709-18.

- [21]Kelly P J,Camps-Renom P,Giannotti N,et al.Carotid plaque inflammation imaged by 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and risk of early recurrent stroke. Stroke, 2019 Jul, 50(7): 1766-1773.
- [22]Joseph P,Tawakol A.Imaging atherosclerosis with positron emission tomography. Eur Heart J, 2016, 37, 2974-2980.
- [23]Tawakol A,Sosnovik D E.PET/MR imaging of atherosclerosis: insights into atheroma structure and biology. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11, 302-304.
- [24]Tarkin J M,Joshi F R,Evans N R.Detection of atherosclerotic inflammation by 68Ga-DOTATATE PET compared to [18F]FDG PET imaging. J. Am. Coll. Cardiol, 2017, 69, 1774-1791.
- [25]Li X,Yu W,Wollenweber T,et al. [(68Ga)Pentixafor PET/MR imaging of chemokine receptor 4 expression in the human carotid artery. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46: 1616 - 1625.
- [26]Derlin T,Sedding D G,Dutzmann J,et al.Imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in culprit and nonculprit coronary atherosclerotic plaque using motion-corrected [(68Ga)Pentixafor PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45: 1934-1944.
- [27]Joshi N V,Vesey A T,Williams M C.18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. Lancet, 2014, 383, 705-713.
- [28]Irkle A,Vesey A T,Lewis D Y,et al. Identifying active vascular microcalcification by 18F-sodium fluoride positron emission tomography. Nature Commun, et al. 2015, 6, 7490-7495.
- [29]Oliveira-Santos M,Castelo-Branco M,Silva R,et al.Atherosclerotic plaque metabolism in high cardiovascular risk subjects-subclinical atherosclerosis imaging study with 18F-NaF PET-CT. Atherosclerosis, 2017, 260, 41-46.
- [30]Marchesseau S,Sjoholm A T,Qin D L,et al.Hybrid PET/CT and PET/MRI imaging of vulnerable coronary plaque and myocardial scar tissue in acute myocardial infarction. J Nucl Cardiol, 2018, 25, 2001-2011.
- [31]Robson P M,Dweck M R,Trivieri M G,et al. Coronary artery PET/MR imaging: feasibility, limitations, and solutions. JACC Cardiovasc Imaging, 2017 Oct; 10(10 Pt A): 1103-1112.
- [32]Ogawa M,Magata Y,Kato T,et al.Application of 18F-FDG PET for monitoring the therapeutic effect of anti-inflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. J. Nucl. Med, 2006, 47, 1845-1850.
- [33]Tahara N,Kai H,Ishibashi M,et al.Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Am Coll Cardiol, 2006 Nov 7, 48(9): 1825-31.
- [34]Worthley S G,Zhang Z Y,Machac J,et al. In vivo non-invasive serial monitoring of FDG-PET progression and regression in a rabbit model of atherosclerosis. Int J Cardiovasc Imaging, 2009 Mar, 25(3): 251-7.

(收稿日期:2021-05-10)

(校对编辑:姚丽娜)