

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

Скорость вымывания ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила как маркёр митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ

М.О. Гуля, К.В. Завадовский

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В обзоре изложены особенности фармакокинетики перфузионного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -MIBI, которые позволяют оценить митохондриальную дисфункцию миокарда, а также показаны основные клинические точки приложения феномена ускоренного вымывания данного индикатора.

Цель. Систематизация данных фундаментальных (экспериментальных) и клинических исследований в области изучения и оценки митохондриальной дисфункции по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда; проведение метаанализа клинических исследований в данной области.

Материалы и методы. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Scopus, Google Scholar и eLibrary до середины 2023. Были использованы ключевые слова, их комбинации и англоязычные аналоги: митохондриальная дисфункция, ^{99m}Tc -МИБИ, ^{99m}Tc -Тетрофосмин, перфузионная сцинтиграфия миокарда, обратное перераспределение, вымывание, скорость вымывания. При выполнении метаанализа для расчёта средней оценки разницы была использована модель случайных эффектов.

Результаты. Для систематического анализа было отобрано 40 статей: 13 — экспериментальные, 24 — оригинальные клинические работы, 2 — клинические случаи, 1 обзор. Для выполнения метаанализа было отобрано 6 исследований по дизайну «случай–контроль». Общее число пациентов, составивших основу систематического обзора, — 551; число пациентов, составивших основу метаанализа — 196. Анализ литературы показал, что выраженность феномена обратного перераспределения и скорость вымывания ^{99m}Tc -MIBI взаимосвязаны с микроструктурой митохондрий и миокарда, сократимостью и гемодинамикой левого желудочка, уровнем натрийуретических пептидов, толерантностью к физическим нагрузкам, тяжестью коронарного атеросклероза, окислительным метаболизмом миокарда, уровнем риска сердечно-сосудистых событий. Метаанализ показал, что скорость вымывания статистически значимо повышена у лиц с патологией сердца, по отношению к контролю (средняя оценка разницы 9,5771 (95% доверительный интервал: от 6,6001 до 12,5540; $z=6,3053$; $p < 0,0001$).

Заключение. Оценка функции митохондрий по данным оценки вымывания ^{99m}Tc -MIBI может предоставить дополнительные сведения о функциональном состоянии сердечной мышцы.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция; ^{99m}Tc -МИБИ; ^{99m}Tc -Тетрофосмин; перфузионная сцинтиграфия миокарда; обратное перераспределение; скорость вымывания; кардиомиопатии; хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца

Как цитировать:

Гуля М.О., Завадовский К.В. Скорость вымывания ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила как маркёр митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis

Marina O. Gulya, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This review outlines the features of the pharmacokinetics of the perfusion radiopharmaceutical 99mTc-MIBI, which allows the assessment of myocardial mitochondrial dysfunction, and shows the main clinical applications of the phenomenon of increased 99mTc-MIBI washout rate.

AIM: To systematize the data of fundamental (experimental) and clinical studies evaluating and estimating mitochondrial dysfunction according to myocardial perfusion scintigraphy data and perform meta-analysis of clinical studies in this field.

MATERIALS AND METHODS: PubMed, Scopus, Google Scholar, and eLibrary databases were searched until mid-2023. The following keywords, their combinations, and Russian-language counterparts were used: mitochondrial dysfunction, 99mTc-MIBI, 99mTc-Tetrofosmin, myocardial perfusion scintigraphy, reverse redistribution, washout, and washout rate. In the meta-analysis, a random-effects model was used to calculate the mean difference estimate.

RESULTS: Forty articles were selected for systematic analysis: 13 were experimental, 24 were original clinical papers, 2 were clinical cases, and 1 was a review. Six studies using a case-control design were selected for the meta-analyses. The total number of patients in the systematic review and meta-analysis were 551 and 196, respectively. In the analysis of the literature, the severity of the reverse redistribution phenomenon and 99mTc-MIBI washout rate correlated with mitochondrial and myocardial microstructure, left ventricular contractility and hemodynamics, natriuretic peptide levels, exercise tolerance, coronary atherosclerosis severity, myocardial oxidative metabolism, and risk of cardiovascular events. The meta-analysis showed that the washout rate was statistically significantly accelerated in individuals with cardiac pathologies, relative to controls (mean difference score, 9.5771 [95%]; confidence interval, 6.6001–12.5540; $z=6.3053$, $p < 0.0001$).

CONCLUSION: The assessment of mitochondrial function by 99mTc-MIBI washout evaluation may provide additional insights into the functional status of cardiac muscles.

Keywords: mitochondrial dysfunction; 99mTc-MIBI; 99mTc-Tetrofosmin; myocardial perfusion scintigraphy; reverse redistribution; washout rate; cardiomyopathies; congestive heart failure; ischemic heart disease

To cite this article:

Gulya MO, Zavadovsky KV. 99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

Received: 22.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Published online: 10.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

99m锝-甲氧基异丁基异腈 (99mTc-MIBI) 洗脱率作为心肌线粒体功能障碍的标志物；系统综述和荟萃分析

Marina O. Gulya, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

简评

论证。本综述概述了灌注放射性药物99mTc-MIBI的药代动力学特征。这些特征可被用于评估心肌线粒体功能障碍。综述还说明了该指标加速洗脱现象的临床应用要点。

该研究的目的是系统整理关于通过心肌灌注闪烁成像研究和评估线粒体功能障碍领域的基础（实验）和临床研究数据；对该领域的临床研究进行荟萃分析。

材料与方法。检索是在Pubmed、Scopus、Google Scholar和eLibrary数据库中进行的，检索期截至2023年年中。使用的关键词及其组合和英文对应词包括：线粒体功能障碍、99mTc-MIBI、99m锝-替曲膦、心肌灌注闪烁成像、反向再分布、洗脱、洗脱率。在进行荟萃分析时，采用了随机效应模型来计算平均差异估计值。

结果。我们一共选中了40篇文章，以进行系统分析：其中13篇为实验性文章，24篇为临床医学论文，2篇为临床病例，1篇为综述。我们一共选中了6项研究，以进行病例对照模型的荟萃分析。系统综述中的患者总人数为551人；荟萃分析中的患者人数为196人。文献分析显示了，反向再分布现象的严重程度和99mTc-MIBI洗脱率与线粒体和心肌微结构、左室收缩力和血流动力、利尿钠肽水平、运动耐量、冠状动脉粥样硬化严重程度、心肌氧化代谢和心血管事件风险水平相关。荟萃分析表明了，与对照组相比，心脏病变受试者的洗脱率在统计学上显著较高。平均差异估计值为9.5771（95%置信区间：6.6001至12.5540； $z=6.3053$ ； $p<0.0001$ ）。

结论。通过99mTc-MIBI洗脱评估对线粒体功能进行评估，可为了解心肌功能状态提供更多信息。

关键词：线粒体功能障碍；99mTc-MIBI；99m锝-替曲膦；心肌灌注闪烁成像；反向再分布；洗脱率；心肌病；慢性心力衰竭；缺血性心脏病。

引用本文：

Gulya MO, Zavadovsky KV. 99m锝-甲氧基异丁基异腈 (99mTc-MIBI) 洗脱率作为心肌线粒体功能障碍的标志物；系统综述和荟萃分析. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

收到: 22.08.2023

接受: 11.09.2023

发布日期: 10.10.2023

论证

心血管疾病是全球发病率和死亡率的主要原因[1]。在心血管疾病的结构中，急性和慢性冠状动脉综合征以及慢性心力衰竭是导致丧失劳动能力的主要原因。

在缺血性心脏病的发病机理中，冠状动脉粥样硬化、动脉逐渐狭窄和心肌缺血是主要因素。

慢性心力衰竭的发病机理较为复杂，主要由病因决定。最常见的表现是左室收缩功能减低。

在这两种疾病的发病机理中，线粒体的功能状态都起着一定的作用。线粒体是细胞能量代谢和维持整体稳态的关键细胞器。维持人体心脏的收缩活动需要源源不断的能量。心肌线粒体承担着艰巨的任务，即产生三磷酸腺苷（约30kg/天），以维持心脏作为泵的功能[2]。为了满足这一要求，必须：

- 确保向线粒体持续输送底物；
- 线粒体有足够的氧化能力；
- 细胞拥有从线粒体到利用部位的高效三磷酸腺苷运输系统[3]。

跨膜电位是反映线粒体功能的主要参数之一[4]。在正常情况下，线粒体在其他细胞内细胞器中具有最大的负电荷（按模数计算），是通过肌浆渗透到细胞内的带电亲液分子的定位点。此类物质在细胞内的滞留与线粒体跨膜电位成正比。因此，随着跨膜电位的降低，这类物质的积累也会减少。用于体外（*in vitro*）评估线粒体功能的诊断试剂种类相当多，首先是各种染料，但用于体内（*in vivo*）研究线粒体的诊断试剂

数量有限。

寻找新的线粒体功能评价工具似乎是当前心脏病学和放射诊断的热点问题。亲脂性单价阳离子剂锝标记甲氧基异丁基异腈（又称锝[99mTc]甲氧基异丁基注射液或99mTc-MIBI）是一种广泛用于心肌灌注成像的诊断试剂。与其他体内诊断药物不同，这种药物会根据心肌细胞的膜电位在线粒体中蓄积[5]。心肌细胞线粒体功能的降低会导致线粒体内基质电位的降低，同时会加速放射性药物的清除。因此，99mTc-MIBI的加速清除现象反映线粒体的功能紊乱。除99mTc-MIBI外，还有锝[99mTc]替曲膦注射液，即99mTc-TF。

图1以示意图的形式描述各种诊断试剂在心肌中的蓄积机制。

与此同时，俄文文献中还没有关于使用99mTc-MIBI进行心肌灌注闪烁成像（PSM）以检测和描述线粒体功能障碍（损伤）的综述。

目的

通过心肌灌注闪烁成像数据对研究和评估线粒体功能障碍领域的基础（实验）和临床研究数据进行系统化，对该领域的临床研究进行荟萃分析。

文献检索方法

该研究是根据PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) 协议[6]进行的。

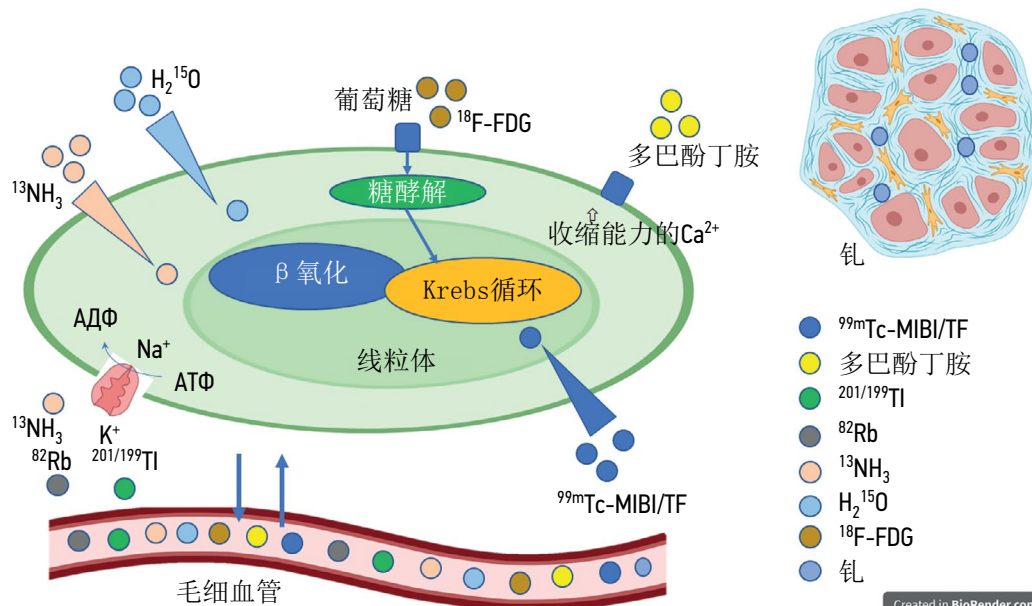


图1. 各种诊断试剂在细胞和细胞间隙中的蓄积机制示意图。201/199Tl即铊-201或铊-199，其蓄积取决于膜的完整性和Na⁺/K⁺泵的正常运转；⁸²Rb即铷-82，其蓄积也是由于Na⁺/K⁺泵的作用；99mTc-MIBI/TF型示踪剂，即亲脂性阳离子，可自由穿透线粒体膜，通过跨膜电位保留在线粒体膜上；多巴酚丁胺可刺激β1和β2肾上腺素受体，导致细胞内钙浓度增加，心脏肌力功能增强；¹⁸F-FDG，即氟脱氧葡萄糖，通过葡萄糖转运蛋白的作用在细胞内蓄积；¹³NH₃，即铵，通过被动扩散和主动Na⁺/K⁺泵转运蓄积；H₂¹⁵O，氧-15-水，可自由扩散到细胞内，在细胞外和细胞内形成平衡；钆是一种细胞外诊断试剂，可在细胞间隙中存留。

为了分析有关心脏线粒体功能障碍的现有数据，我们使用以下关键词、关键词组合和英文对应词对数据库（Pubmed、Scopus、Google Scholar和eLibrary）中的出版物进行了系统搜索：线粒体功能障碍、 ^{99m}Tc -MIBI、 ^{99m}Tc -替曲膦、心肌灌注闪烁成像、反向再分布、洗脱率（来自俄文）。

搜索研究一直持续到2023年年中，包括在此之前发表的所有研究。进一步的分析包括使用 ^{99m}Tc -MIBI或 ^{99m}Tc -TF心肌灌注闪烁成像方法来评估各种心脏病变中线粒体功能障碍的论文。参考文献列表中提到线粒体功能障碍的文献、以英语和俄语以外的语言发表的论文以及评估 ^{99m}Tc -MIBI（或 ^{99m}Tc -替曲膦）洗脱在肿瘤和其他与心脏病无关的病理中的应用的论文均被排除在外。根据这些标准，共筛选出40篇文章。其中13篇为实验论文，24篇为原创临床论文，2篇为临床病例，1篇为综述。在Jamovi 2.4.2版（The jamovi project，澳大利亚）中使用MAJOR 1.2.1版扩展模块对病例对照设计的研究进行了荟萃分析。在进行荟萃分析时，采用了随机效应模型来计算平均差估算值。

实验研究

^{99m}Tc -MIBI专为心肌灌注的无创可视化而使用。目前，这种放射性药物是俄罗斯和全球使用最多的心肌灌注闪烁成像诊断试剂[7, 8]。该指示剂通过心肌细胞肌膜以被动扩散方式进入细胞，并与跨膜梯度成比例地蓄积在带负电荷的线粒体中[9]。一项利用电子显微检查术和电子探针X射线微区分析对鸡心脏细胞培养进行的实验研究证明了，约90%的药物以能量依赖性自由阳离子复合物的形式与线粒体结合[10]。

通过不同线粒体和质膜电位抑制剂作用于心肌细胞培养的实验研究表明了，药物主要蓄积在线粒体中，不会在细胞质中蓄积，因为线粒体膜的电位要高得多[9]。在使用人工呼吸链解偶联剂羰基氰化物间氯苯腙的实验中， ^{99m}Tc -MIBI的浓度迅速下降，这证明了膜电位可进一步保留指示剂。

在P. Crane等人对体外线粒体亚细胞部分的实验表明了，随着钙离子浓度的增加， ^{99m}Tc -MIBI从线粒体中的洗脱加速[11]。因此，在缺血模型框架内，当缺血心肌细胞中钙离子超载时， ^{99m}Tc -MIBI的洗脱是线粒体受损的标志。K.Fukushima等人在离体大鼠心脏缺血再灌注模型中的研究[12]表明了， ^{99m}Tc -MIBI的洗脱在中度缺血时增加，在严重缺血时更为明显。

因此， ^{99m}Tc -MIBI从心肌中加速清除的现象与线粒体功能障碍有关，在心肌细胞损伤时也能观察到。

利用心肌灌注闪烁成像数据对线粒体功能障碍进行体内评估

要在体内检测线粒体功能障碍，可采用早期和晚期（延迟）平面或断层灌注检查记录法。早期检查在注射放射性药物后30分钟[13]至1小时[14]之间记录，延迟检查在3-4小时内记录[15]。检查通常在静息状态下进行。放射性药物的给药剂量与标准心肌灌注闪烁成像的给药剂量无异，均为 $370\text{--}470\text{MBq}$ [16]。线粒体功能障碍的直观模式是指示剂蓄积缺陷，这种缺陷在心肌灌注单光子发射计算机断层扫描（SPECT）的延迟扫描图片中出现（或增强），这就是所谓的放射性药物反向再分布（reverse redistribution）（图2）。为此，采用普遍接受的灌注缺损程度测定技术[17]。

评估线粒体功能障碍所依据的第二个参数是心纵隔比率[heart-to-mediastinum ratio, HM]，它是根据前投影平面扫描图上相关区域（即心脏和纵隔）的平均脉冲计数来确定的。

此外， ^{99m}Tc -MIBI的总体清除率或洗脱率是根据早期和延迟平面扫描图上心脏区域放射性示踪剂蓄积的比率计算得出的。一些研究使用心脏区域的脉冲计数减去纵隔区域的脉冲计数[14]。此外，一些研究人员在计算洗脱率时对 ^{99m}Tc 的半衰期（6.04小时）进行了修正。在一些研究中， ^{99m}Tc -MIBI洗脱率按左心室区域进行了分析[18]。

这些指数在 50 ± 13 岁人群中的正常值为：

- 洗脱率为 $11\pm 5\%$ ；
- 早期心纵隔比率为 3.5 ± 0.3 ；
- 延迟心纵隔比率为 3.1 ± 0.3 [14, 19]。

病理模式与使用 ^{123}I -间位碘代苄基胍（ ^{123}I -MIBG，一种心脏交感神经活动状态的指标）进行的检查类似，都是加速从心肌中洗脱 ^{99m}Tc -MIBI的过程。

表1列出了根据 ^{99m}Tc -MIBI心肌灌注闪烁成像数据研究线粒体损伤的主要临床研究。

评估缺血性心脏病的线粒体功能障碍

急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征患者会出现 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布和加速洗脱的现象。Y. Takeishi等人的研究[20]定量评估了成功实施一次血管成形术7天后急性冠状动脉综合征患者体内 ^{99m}Tc -MIBI的区域分布动态。68%的患者在与症状相关的动脉区域观察到放射性药物加速清除，其余患者观察到稳定的灌注缺陷。在急性冠状动脉综合征后一个月的冠状动脉血管造影检查中，100%的病例中与症状相关的动脉通畅，心肌壁的病理移动性不如缺损稳定的患者明显（分别为 -2.6 ± 0.4 和 -3.4 ± 0.6 , $p<0.01$ ）。作者得出结论，加速洗

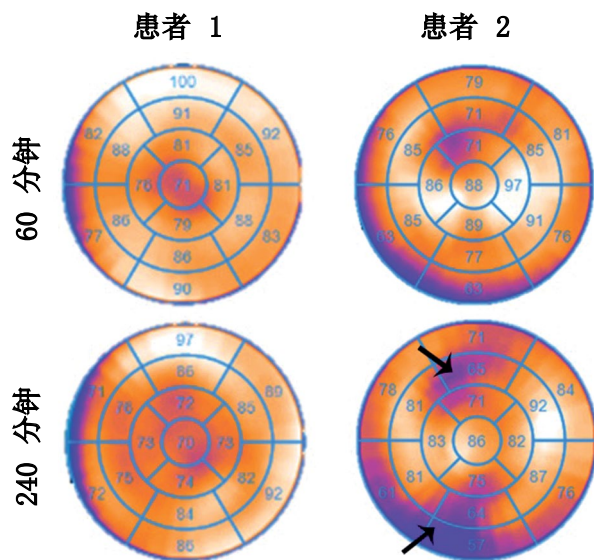


图2. 缺失和存在 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布的例子。患者1: 女生, 56岁, 在非阻塞性冠状动脉粥样硬化的背景下患有缺血性心脏病(心绞痛二级); 根据纽约心脏协会心功能分级, 慢性心力衰竭二级; 左心室射血分数为64%; 收缩末期容积为42ml; 舒张末期容积为117ml。延迟扫描图片(240分钟)未发现灌注缺陷。患者2: 男生, 58岁; 缺血性心脏病(心绞痛二级), 动脉前降支狭窄(75%), 右冠状动脉狭窄(70%); 根据纽约心脏协会心功能分级, 慢性心力衰竭二级; 左心室射血分数为65%; 收缩末期容积为39ml; 舒张末期容积为112ml。延迟扫描图片(240分钟)可观察到早期(60分钟)检查未检测到的灌注缺陷(箭头)。图像在托木斯克国家医学研究中心心脏病学研究所设备上获得。

脱现象是缺血后心肌僵硬的标志, 因此是再灌注后一个月内心肌收缩功能恢复的积极预后征候。

S. Fujiwara等人的研究小组[21]旨在通过检测反向再分布区和加速区域 ^{99m}Tc -MIBI灌注来识别急性冠状动脉综合征患者的存活心肌。作者研究了30名急性心肌梗塞经皮冠状动脉介入治疗后患者的 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布心肌节段的功能特征。心肌灌注闪烁成像单光子发射计算机断层扫描的结果与多巴酚丁胺低剂量(5 - 10mg/(kg×min))应激性超声心动图检查的数据进行了比较。

在这一样本中, 分析的250个心肌节段中, 41%属于与梗死相关的动脉池, 其中只有22%显示放射性药物加速洗脱现象。在属于与梗死相关动脉池的节段中观察到的加速洗脱现象明显更多。根据应激性超声心动图检查数据, 几乎所有存在反向再分布的节段(96%)和只有70%不存在反向再分布的节段在静息时收缩能力都受到了影响。输注多巴酚丁胺后, 83%有反向再分布的初始功能障碍节段和54%无反向再分布的节段的收缩力得到改善。这些发现表明, ^{99m}Tc -MIBI的加速清除现象与功能性心肌收缩力异常的可逆性有关。使用 ^{99m}Tc -MIBI进行早期和延迟心肌单光子发

射计算机断层扫描可获得急性心肌梗塞后心肌细胞存活率方面有临床价值的信息。

在变异型心绞痛患者中也观察到 ^{99m}Tc -MIBI的加速清除[22]。在S. Ono等人的研究中, 39名经麦角新碱试验证实的变异型心绞痛患者在静息状态下按照“早期-延迟试验”方案进行了 ^{99m}Tc -MIBI的心肌单光子发射计算机断层扫描。结果, 32个病例(82%)在延迟图片或在早期和延迟图片上观察到蓄积减少。此外, 在所有麦角新碱诱导的血管痉挛区域中, 有23个区域(72%)在延迟图片上显示蓄积减少。蓄积减少区域的指示剂洗脱率明显高于正常区域, 这反过来又表明线粒体膜保留MIBI的能力下降。研究人员认为, 这意味着在静息状态下使用 ^{99m}Tc -MIBI进行延迟单光子发射计算机断层扫描是诊断冠状动脉变异型心绞痛的有效工具。

2022年, Y. Chen等人[23]介绍了一个临床病例, 在该病例中, 动脉前降支池观察到 ^{99m}Tc -MIBI加速清除(高达31%), 有创血管造影术检测到该池存在痉挛。值得注意的是, 与其他研究不同的是, 本病例中的洗脱是使用动态单光子发射计算机断层扫描技术(在伽玛照相机上使用碲铈探测器)对从注射放射性药物到第7分钟的时间间隔进行评估的。动脉前降支池的心肌血流储备降至1.26。

T. Kato等人[24]在对165名急性冠状动脉综合征患者进行检查的基础上, 利用总灌注不足分析, 确定了 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布与心肺功能运动试验参数之间的关联。因此, 与无反向再分布现象的患者相比, 根据心肺功能运动试验数据, 总灌注不足差异 ≥ 4 的患者的无氧阈值明显降低。此外, 早期和延迟图片上的总灌注不足差异以及糖尿病的存在也是随访3个月后运动耐量恢复的独立预测因素。

在A. Masuda等人的原始研究中, 对19名急性冠状动脉综合征患者(不稳定型心绞痛、伴有或不伴有ST段抬高的急性心肌梗塞)进行了 ^{99m}Tc -MIBI加速清除与超声心动图检查和碳11乙酸盐正电子断层显像的比较。值得注意的是, 碳11乙酸盐正电子断层显像可对心肌氧化代谢[25]和心肌血流[26, 27]进行无创评估。碳11乙酸盐清除率与线粒体中Krebs循环的活性有关, 在线粒体中, 乙酸盐转化为乙酰辅酶A并在酰辅酶A合成酶2的作用下转化为乙酰进行代谢[28]。因此, 用碳11乙酸盐正电子断层显像评估的氧化代谢可能与线粒体功能有关。研究人员发现, ^{99m}Tc -MIBI加速清除的区段与心肌氧化代谢受损有关, 并以区域收缩力受损为特征。作者总结说, ^{99m}Tc -MIBI的加速清除与线粒体功能障碍有关, 可作为急性冠状动脉综合征患者心肌收缩力恢复的预测指标。

稳定缺血性心脏病

由于存在“平衡性缺血”现象, 用心肌灌注闪烁成像方法鉴别患有多支冠状动脉疾病的稳定型稳定缺血性心脏病患者存在一定困难, 这

表1. 通过99mTc-MIBI心肌灌注闪烁成像研究线粒体损伤的主要临床研究

1	2	3	4	5	6	7	8
作者	基本病变	患者人数	左心室射血分数 (%)	早期和延迟扫描时间	洗脱率计算公式	洗脱率值 (%)	主要结论
S. Fujiwara 等人, 2001年 [21]	急性冠状动脉综合征	30	急性期: 反向再分布的患者——55±7 无反向再分布的患者——54±9 1个月后: 反向再分布的患者——59±8 无反向再分布的患者——58±12	早期: 60分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	正常节段——15 无反向再分布的缺血节段——18 反向再分布的缺血节段——30	反向再分布表明, 对多巴酚丁胺反应的可逆性功能损伤与收缩储备的保留有关。早期和延迟99mTc-MIBI成像可提供急性心肌梗塞患者功能障碍心肌存活力的有用信息
A. Masuda 等人, 2016年 [13]	急性冠状动脉综合征	19	56.5±9.5	早期: 30分钟 延迟: 3小时	对灌注障碍评分的差异进行了评估	无数据	在急性冠状动脉综合征患者中, 99mTc-MIBI清除加快的心肌节段显示氧化代谢减少。99mTc-MIBI洗脱可能与线粒体功能障碍有关
Y. Chen 等人, 2022年 [23]	急性冠状动脉综合征	1	63	从注射时到注射后第7分钟的7幅系列图片	无数据	最多31	动态心肌灌注闪烁成像单光子发射计算机断层扫描期间99mTc-MIBI洗脱率的序列变化可能有助于评估急性冠状动脉综合征的线粒体功能障碍和心肌缺血严重程度
T. Kato 等人, 2022年 [24]	急性冠状动脉综合征	165	54.5±8.6	早期: 60分钟 延迟: 4小时	对总灌注不足的差异进行了评估	无数据	99mTc-MIBI的加速洗脱可被用于预测急性冠状动脉综合征患者的运动耐受性

续表1

1	2	3	4	5	6	7	8
B. Du等人, 2014年 [18]	稳定缺血性心脏病	缺血性心脏病——8 对照组——10	-	早期: 90分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校 正——无 T1/2 99mTc校 正——无	冠心病三支病 变——21.1±4.6 对照组—— 9.5±4.9 p<0.001	在因冠心病三支病变导致线粒体功能障碍的患者中, 99mTc-MIBI的总洗脱率始终高于健康志愿者。99mTc-MIBI的总洗脱率是对扩展型冠状动脉粥样硬化患者严重程度进行分层的敏感指标
M. O. M. Othman等人, 2021年 [15]	稳定缺血性心脏病	100	无数据	早期: 60 - 90 分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校 正——无 T1/2 99mTc校 正——是	低风险患者——7.9 中风险患者—— 15.1 高风险患者—— 19.3	99mTc-MIBI的总体洗脱率与稳定缺血性心脏病患者的风险分层呈正相关。该指标可作为风险评估的附加参数
S. Kumita等人, 2002年 [33]	非缺血性慢性心力衰竭	慢性心力衰竭——28 对照组——8	慢性心力衰竭—— 43.2±15.7 对照组—— 67.0±11.8	早期: 30分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校 正——是 T1/2 99mTc校 正——无	慢性心力衰竭—— 39.6±5.2 对照组—— 31.2±5.5 p<0.01	从心肌中的99mTc-MIBI洗脱率被视为诊断慢性心力衰竭患者心肌损伤的新标志物
T. Sugiura等人, 2006年 [34]	扩张型心肌病	扩张型心肌病——17 对照组——10	扩张型心肌病—— 37.4±11.1 对照组—— 61.3±9.4	早期: 60分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校 正——是 T1/2 99mTc校 正——无	扩张型心肌病—— 31.2±6.3 对照组—— 25.2±4.7 p<0.05	99mTc-MIBI闪烁成像有助于评估充血性心力衰竭的严重程度
S. Matsuo等人, 2007年 [35]	非缺血性慢性心力衰竭	慢性心力衰竭——61 对照组——7	慢性心力衰竭——48±15 对照组—— 73±7	早期: 30分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校 正——是 T1/2 99mTc校 正——无	慢性心力衰竭—— 28.2±5 对照组—— 22.9±4.1 p<0.01	99mTc-MIBI洗脱率是心肌损伤的新型诊断指标, 可为心力衰竭患者提供预后信息

续表1

1	2	3	4	5	6	7	8
M. K. Shiroodi 等人, 2010年 [38]	扩张型心脏病	扩张型心脏病——17 对照组——6	扩张型心脏病—— 28.8±11.3 对照组—— 65.5±5.26	早期: 30分钟 延迟: 3.5小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	扩张型心脏病—— 29.13±6.68 对照组—— 14.17±3.31 p=0.001	99mTc-MIBI洗脱率与扩张型心脏病患者心肌灌注闪烁成像期间的的心脏功能参数相关。使用99mTc-MIBI进行闪烁成像可能是诊断和评估扩张型心脏病心肌损伤或功能障碍严重程度的重要分子成像工具
E. V. Mignunova 等人, 2020年 [47]	心脏移植后的患者 (扩张型心脏病)	2	患者1: 60 患者2: 61	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	患者1: 23.78至 57.50 患者2: <23.0	洗脱率可能是心肌损伤的预测指标, 这对心脏移植后患者的动态随访尤为重要
D. Hayashi 等人, 2013年 [14]	扩张型心脏病	20	34±9	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——是 T1/2 99mTc校正——是	24.4±8.4	在多巴酚丁胺应激试验中, 扩张型心脏病患者的99mTc-MIBI加速洗脱可用于预测线粒体功能障碍和心肌收缩力储备受损情况
M. Yamanaka 等人, 2021年 [36]	非缺血性慢性心力衰竭	25	49.4±15.5	早期: 45分钟 延迟: 4小时	对早期扫描和延迟扫描的片段进行目测分析 (未量化洗脱率)	无数据	在非缺血性慢性心力衰竭中, 线粒体功能障碍在早期通过99mTc-MIBI洗脱表现出来; 心肌纤维化变化在晚期通过延迟对比度增强的心脏磁共振成像检测到
M. Sun 等人, 2008年 [41]	肥厚型心脏病	肥厚型心脏病——15 对照组——12	肥厚型心脏病—— 54.47±10.14 对照组—— 60.17±4.0	早期: 10分钟 第二个早期: 90分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	肥厚型心脏病—— 42.66±3.30 对照组—— 31.27±4.04 p<0.01	肥厚型心脏病组中的99mTc-MIBI洗脱率明显高于对照组。99mTc-MIBI洗脱率与肥厚左心室壁厚度相关

表1结束

1	2	3	4	5	6	7	8
S. Isobe等人, 2010年 [42]	肥厚型心肌病	24	74.5 ± 5.6	早期: 40分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——是 T1/2 99mTc校正——是	23.8 ± 4.8	99mTc-MIBI加速洗脱反映肥厚型心肌病患者心肌特性的恶化。99mTc-MIBI洗脱率可能是早期检测肥厚型心肌病患者心肌损伤的有用指标
M. Ikawa等人, 2006年 [19]	线粒体DNA的原发性突变	5	44.4 ± 10.9	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——无	21.2 ± 6.8	在线粒体心肌病中, 123I-BMIPP的蓄积增加与99mTc-MIBI的蓄积减少和加速洗脱相结合, 可能是评估线粒体功能障碍严重程度的有用工具, 并可用于区分线粒体心肌病和其他心脏疾病
M. Sarai等人, 2013年 [43]	心脏结节病	11	治疗前—— 57 ± 19 治疗后—— 58 ± 21 (NS)	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——无	治疗前——25 ± 5 治疗后——17 ± 5 p < 0.0001	99mTc-MIBI洗脱指数可用于评估类固醇治疗背景下结节病的心脏功能状态。在类固醇治疗背景下出现轻度心肌损害时, 99mTc-MIBI洗脱指数的定量评估比半定量 (以点为单位) 评估疾病活动性更有参考价值

注: NS——not significant; DNA——脱氧核糖核酸; T1/2——半衰期。

意味着在可视闪烁扫描分析中会低估心肌灌注减少的严重程度[29, 30]。解决这一问题的方法可能是对血流进行定量评估[31], 并确定一过性缺血扩张和/或僵硬, 或估算 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率。

B. Du等人研究了健康人和冠心病三支病变患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率, 并根据有创冠状动脉血管造影数据评估了与Clinician-Administered Dissociative States Scale的相关性, 以评估该指标用于缺血性心脏病严重程度分层的可能性[18]。结果发现了, 冠心病三支病变患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率明显高于对照组(分别为 $21.1 \pm 4.6\%$ 和 $9.5 \pm 4.9\%$, $p < 0.001$), 且放射性药物洗脱率与阻塞性冠状动脉疾病严重程度指数呈正相关($r_2 = 0.73$, $p = 0.006$)。此外, 该研究还显示了 ^{99m}Tc -MIBI在不同血管区域的区域洗脱结果。因此, 作者建议将延迟扫描纳入静息状态下 ^{99m}Tc -MIBI灌注闪烁扫描的常规方案中, 当可疑的正常灌注与临床表现不符时, 将洗脱率作为冠心病三支病变平衡缺血的额外标志。

M. O. M. Othman等人的研究[15]表明了, 根据弗雷明翰量表和杜克跑步机指数($r = 0.4$ 和 $r = 0.6$)以及按心肌灌注闪烁成像分析数据的风险水平($r = 0.7$), ^{99m}Tc -MIBI的总体洗脱率与心血管事件风险水平呈正相关。洗脱率与左心室射血分数呈负相关($r = -0.4$)。作者总结得出, ^{99m}Tc -MIBI的总体洗脱率可被视为对高风险(年死亡率 $>3\%$)和低风险(年死亡率 $<1\%$)[32]稳定缺血性心脏病患者进行分层的额外指标。

非缺血性慢性心力衰竭

通过心肌灌注闪烁成像方法评估线粒体功能障碍的大多数研究都是在非缺血性成因的慢性心力衰竭患者中进行的。在这些研究中, 对 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布的评估是在扩张型和肥厚型心肌病患者的单独群体中进行的, 以及在肥厚型、高血压性、瓣膜性、中毒性心肌病、心脏结节病和章鱼壶心肌病患者的混合群体中进行。

S. Kumita等人[33]首次将 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率用作慢性心力衰竭心肌损伤的标志物。在25名非缺血性心肌病患者中, 与对照组患者相比, 观察到以下结果:

- ^{99m}Tc -MIBI的洗脱率明显更高($39.6 \pm 5.2\%$ 和 $31.2 \pm 5.5\%$, $p < 0.01$);
- 洗脱率与左心室射血分数($r = -0.61$)和射血峰值速度($r = -0.47$)呈明显的反向相关性;
- 与左心室收缩末期容积($r = 0.45$)和舒张期容积($r = 0.48$)呈正相关。

作者总结得出, 这种技术可以评估左心室损伤和收缩功能障碍。

T. Sugiura等人[34]研究了扩张型心肌病患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与脑钠肽水平和 ^{123}I -MIBG心肌闪烁扫描指标的关系。

结果显示了, 与对照组相比, 扩张型心肌病患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率明显更高。在扩张型心肌病组中, 洗脱率与以下参数明显相关:

- 脑钠肽浓度($r = 0.72$, $p < 0.0001$)呈正相关;
- 舒张末期容积($r = 0.556$, $p < 0.01$)和收缩末期容积($r = 0.567$; $p < 0.01$)的指数值呈正相关;
- 左心室射血分数($r = -0.545$, $p < 0.01$)呈负相关。

此外, 这项研究还发现 ^{99m}Tc -MIBI和 ^{123}I -MIBG的洗脱率之间存在相关性($r = 0.603$, $p < 0.01$)。

考虑到 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与公认的慢性心力衰竭病程预后标准(脑钠肽水平和 ^{123}I -MIBG心脏闪烁扫描)相关, 作者建议 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率也可用于慢性心力衰竭患者的预后和风险分层。鉴于 ^{99m}Tc -MIBI是一种比 ^{123}I -MIBG便宜得多、更容易获得和更广泛应用的放射性药物, 而 ^{123}I -MIBG需要用回旋加速器生产放射性碘, 这一点就显得尤为重要。

S. Matsuo等人对61名患者进行了检查, 结果显示了, 与对照组相比, 非缺血性心肌病组的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率增加, 而心纵隔指数没有发现差异[35]。 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与以下参数也存在相关性:

- 脑钠肽水平($r = 0.31$);
- 收缩末期容积($r = 0.39$)和舒张期容积($r = 0.49$);
- 左心室射血分数($r = 0.52$);
- 左心室充盈峰值速度($r = 0.44$)。

根据Kaplan-Meier分析, 洗脱率大于28%则预示着慢性心力衰竭的恶化。

在M. Yamanaka等人2021年的研究[36]中, 对有非缺血性心肌病临床症状的患者进行了 ^{99m}Tc -MIBI心肌灌注闪烁成像扫描, 扫描方案包括静息状态下的早期扫描(45分钟)和延迟扫描(4小时), 以及注射造影剂的心脏磁共振成像。早期扫描时放射性药物蓄积正常而延迟检查时出现灌注缺损, 与磁共振成像中的延迟对比现象相关的频率明显更高。这表明, 在心肌病早期的特发性纤维化病变区域, 即使是最轻微的纤维化病变区域, 也在线粒体功能障碍。由于延迟闪烁扫描简单易行, 不需要额外注射放射性药物, 作者推荐将这种技术用于心肌病心肌损伤的早期诊断。

K. Takehana等人的研究[37]纳入了扩张型心肌病患者($n = 20$) (左心室收缩末期容积为 $177 \pm 78\text{ml}$, 左心室射血分数为 $28.2 \pm 12.4\%$)。根据使用早期(1小时后)和延迟(3小时后)扫描方案的心肌灌注闪烁成像结果, 确定了三个心肌节段亚组: 加速洗脱组、正常洗脱组和延迟洗脱组。与其他两组相比, 加速洗脱组的收缩期增厚和左心室收缩期室壁运动明显减少, 而其他两组之间则无明显差异。左心室射血分数与加速洗脱的节段数量($r = -0.65$, $p < 0.01$)

和 ^{99m}Tc -MIBI的总体洗脱率呈强负相关。由于 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与线粒体膜功能障碍有关,放射性药物的加速清除可能表明线粒体功能障碍在扩张型心肌病的病理生理学中起着重要作用。

M. K. Shiroodi等人的研究小组[38]也发表了类似的结果,他们研究了放射性药物洗脱率、根据纽约心脏协会系统划分的慢性心力衰竭功能分级以及根据与超声心动图检查同步的心肌灌注单光子发射计算机断层扫描显示的左心室功能参数之间的相关性。结果显示了, ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与以下参数有显著相关性($p < 0.05$):

- 舒张末期容积($r^2=0.216$)和收缩末期容积($r^2=0.23$)呈正相关;
- 左心室壁运动($r^2=0.54$)呈正相关;
- 左心室射血分数($r^2=0.679$)呈负相关。

随着慢性心力衰竭功能分级的增加, ^{99m}Tc -MIBI洗脱率也明显增加,这让作者得出结论:这一工具在评估心肌损伤程度方面非常重要,尤其是在特发性扩张型心肌病患者中。

就所用技术而言,D. Hayashi等人[14]进行了一项有趣的研究。20名扩张型心肌病患者接受了 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率评估、多巴酚丁胺负荷超声心动图检查和心内膜心肌活检,并对线粒体RNA(mRNA)的表达进行了定量分析,还通过电子显微镜检查分析了线粒体的微观结构。在扩张型心肌病患者中, ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与多巴酚丁胺剂量增加背景下左心室压力升高率的变化以及线粒体损伤的严重程度有显著相关性,根据鸡冠状突起变性的严重程度($r=0.88$; $p=0.048$)和电子显微镜检查显示的糖原染色阳性区的存在($r=0.90$; $p=0.044$)。 ^{99m}Tc -MIBI加速洗脱率($>24.3\%$)的患者的左心室压力升高率高于该指数低于指定阈值的患者。在 ^{99m}Tc -MIBI加速清除的亚组患者中,与电子传递相关的线粒体酶的mRNA数量明显减少。这项研究首次证明了,在扩张型心肌病患者中, ^{99m}Tc -MIBI加速清除的mRNA表达减少和线粒体微结构异常之间存在关联。

肥厚型心肌病

对肥厚型心肌病患者 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率的特殊性进行了研究[39-42]。在这种病症中,心肌细胞的线粒体损伤是由遗传因素引起的原发性损伤。

M. Sun等人[41]对15名肥厚型心肌病患者进行了检查,结果显示了,该组患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率在统计学上明显高于对照组。同样在肥厚型心肌病组中,作者发现了洗脱率与最大左心室壁厚度之间存在相关性。肥厚型心肌病组中的 ^{99m}Tc -MIBI加速洗脱可能是线粒体DNA变异所致。

S. Isobe等人[42]将肥厚型心肌病患者分为两个亚组: ^{99m}Tc -MIBI加速清除率组($\geq 22.5\%$)和“正常”组($< 22.5\%$)。同时对患者进行直接双心室压力测定和超声心动图检查联合心房电刺激检查。 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与左心室压力峰值和基础值(分别为 $r=0.63$, $p < 0.005$; $r=0.67$, $p < 0.0005$)以及脑钠肽水平($r=0.57$, $p < 0.005$)之间存在明显的

正相关。洗脱率与左心室压力上升率之间呈负相关($r=-0.63$, $p < 0.005$)。在 ^{99m}Tc -MIBI加速清除组中,与未加速清除的患者相比,左心室壁厚度和二尖瓣流速与二尖瓣环运动速度的比值明显更高。该研究首次证明了肥厚型心肌病患者应激引起中心血流动力学的变化与 ^{99m}Tc -MIBI清除率之间的关系。作者强调了使用这种方法对这类患者的血液动力学紊乱严重程度和预后进行无创评估的可能性。

心脏结节病

M. Sarai等人的研究小组证明了, ^{99m}Tc -MIBI洗脱率可用于类固醇治疗背景下心脏结节病的心脏功能评估[43]。特别是,在预测结节病左心室舒张功能恢复方面, ^{99m}Tc -MIBI洗脱率的定量评估(即基于早期和延迟扫描的计数差异)优于区域洗脱的视觉评估。因此,在为期6个月的治疗前后进行视觉分析时,灌注缺损程度没有显著差异,而在定量分析中,治疗后放射性药物洗脱率显著下降(分别为 $25 \pm 5\%$ 对 $17 \pm 5\%$, $p < 0.0001$)。作者的研究表明了,在长期类固醇治疗期间,洗脱率的动态变化与左心室舒张功能的恢复之间存在关联。

M. Suzuki等人在2022年的一项研究[44]中描述了结节病患者与非结节病患者相比,延迟 ^{99m}Tc -MIBI扫描的灌注缺损程度有更明显的动态变化($3.0[-1.0$ 至 $5.0]$ 对 $0.0[-0.5$ 至 $1.0]$, $p=0.010$)。此外,与非结节病患者相比,结节病患者通过早期和延迟正电子断层显像测量的氟[^{18}F]-氟代脱氧葡萄糖蓄积减少幅度更大。这些研究表明,由于代谢紊乱,心肌保留该指示剂的能力下降。

系统性线粒体心脏病

有个别报道称,线粒体脑肌病患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱加速,同时 ^{123}I -甲基碘苯脂十五烷酸(^{123}I -BMIPP,游离脂肪酸类似物)的蓄积增加,这表明心肌细胞的能量状态失衡[45],包括线粒体DNA的基因断裂[46]。

在M. Ikawa等人的研究[19]中,使用 ^{99m}Tc -MIBI和 ^{123}I -BMIPP进行了心脏闪烁成像扫描,以评估原发性线粒体DNA突变患者的线粒体呼吸链损伤情况。作者介绍了5名患者的检查结果。在心肌明显受累的病理过程中, ^{99m}Tc -MIBI的蓄积明显减少,洗脱加速,同时 ^{123}I -BMIPP的蓄积增加(灌注-代谢不匹配)。作者对第一种现象的解释是线粒体跨膜电位受到破坏,对第二种现象的解释是血液中甘油三酯池增加。因此,灌注-代谢不匹配的检测可用于判断线粒体呼吸链紊乱的严重程度。这项研究的一个重要方面是,与肥厚性和充血性心力衰竭不同, ^{123}I -BMIPP在心肌中的蓄积增加,这可用于原发性线粒体DNA突变与其他形式心肌病的鉴别诊断。

心脏移植

E. V. Migunova等人的研究[47]表明了,在移植心脏患者中,指标的加速洗脱与轻度急性排斥反应的组织化学迹象有关,如单核细胞的局灶性血

管周围和间质浸润。作者总结得出，通过测定放射性药物洗脱比值，可以确定线粒体功能受损的区段，这有助于临床医生鉴别诊断与移植心脏冠状动脉疾病相关的排斥危机。

荟萃分析结果

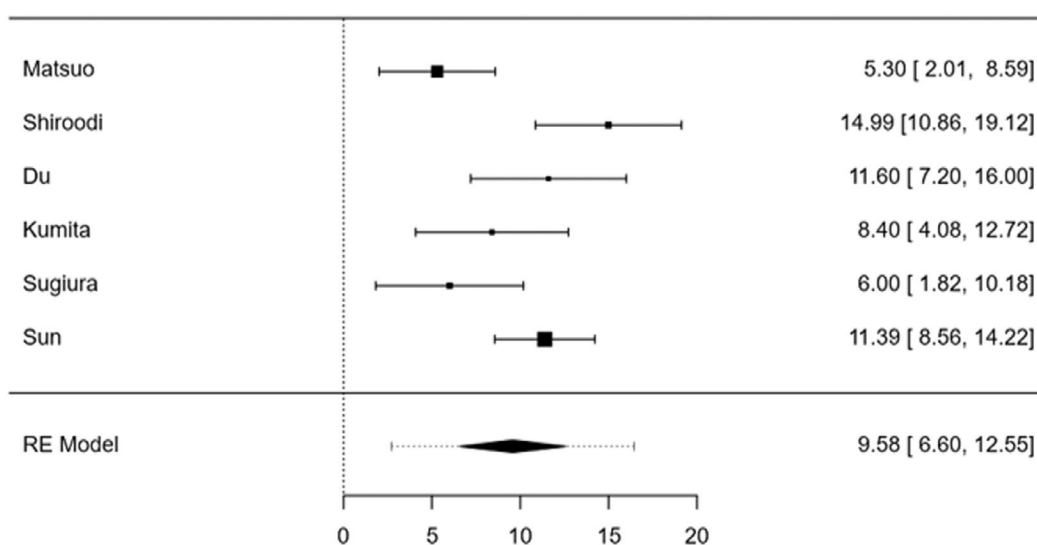
荟萃分析检验了病理组的洗脱率在统计学上明显高于对照组的假设。荟萃分析选择了六项采用病例对照设计的研究[18, 33, 34, 38, 41, 46]。结果见图3。

方法的前景和局限性

评估^{99m}Tc-MIBI清除率的方法可用于本综述未提及的其他心脏病学领域。特别是，它似乎很有希望用于评估左心室射血分数保留型和射血分数降低型的慢性心力衰竭患者的线粒体功能障碍，以及在使用以多柔比星为基础的药物时评估心脏毒性。

一项针对离体大鼠心脏的实验研究表明了，向灌注混合物中注入多柔比星会导致^{99m}Tc-MIBI蓄积减少，多柔比星浓度的增加会导致放射性药物捕获量呈剂量依赖性逐渐减少。此外，输注多柔比星5分钟后，心肌固定^{99m}Tc-MIBI的能力受损，不仅注射的剂量无法保留，而且先进入心脏的指标也被洗脱至初始水平[48]。大鼠腹腔注射多柔比星14天后进行了体内研究。结果表明了，随着多柔比星剂量的增加，^{99m}Tc-MIBI的蓄积量明显减少（多柔比星剂量为10mg/kg时，从给药剂量/g的 $2.3 \pm 0.3\%$ 降至 $0.9 \pm 0.2\%$ ， $p < 0.05$ ）。多柔比星剂量为10mg/kg时，视野中肉眼可见的受损线粒体数量增加了三倍。

在俄罗斯联邦，射血分数保留型心力衰竭患者人数已占慢性心力衰竭患者总人数的53%，在欧洲和美国则占51 - 63%。射血分数保留型心力衰竭的表型多样性与一系列风险因素的影响有关，这些风险因素会启动一种或多种病理生理机制，包括线粒体功能障碍。在射血分数保留型心力衰竭患者中识别出^{99m}Tc-MIBI清除加速的人群可能有助



Random-Effects Model (k=6)								
	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound		
Intercept	9,58	1,52	6,31	<0,001	6,600	12,554		
Note. Tau ² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood								
Heterogeneity Statistics								
Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p	
3,158	9,9697 (SE=8,7429)	73,13%	3.721	.	5,000	18,575	0,002	

图3。荟萃分析结果 (k=6项研究)。平均差异从5.3000到14.9900不等；大多数估计值为正值 (100%)。基于随机效应模型的平均差异估计值为9.5771 (95%置信区间: 6.6001-12.5540)；平均结果与零有显著差异 (z=6.3053; p<0.0001)。

于更好地对这些患者进行风险分层[49]。此外，该技术还可用于评估慢性心力衰竭药物治疗中前景看好的药物的效果，以及预测心脏再同步化治疗和使用心脏除颤器的疗效。

尽管本综述提供了基本的临床证据基础，但应注意的是，有关 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率的研究并不多。在所分析的文献中，没有发现系统型综述或荟萃分析。此外，也没有使用 ^{99m}Tc -MIBI清除率来确定治疗策略的随机研究。很可能这与影响洗脱率的因素有关：患者年龄、性别和基本病变。数据收集方案和确定 ^{99m}Tc -MIBI清除率的方法都没有标准化。该放射性药物正常清除率和病理清除率的边界值尚未确定。首先，这是指正常情况下的清除率值（表1），它表现出高变异性。洗脱率的计算公式存在差异：一些研究对纵隔区域的 ^{99m}Tc 半衰期和/或闪烁计数进行了校正，而另一些研究则没有。大多数研究都是针对小样本患者进行的。只有一篇论文将描述线粒体功能障碍的放射学发现与这些细胞器的显微镜检查术联系起来[14]。

结论

^{99m}Tc -MIBI的反向再分布及其加速清除代表一种基于线粒体功能障碍的普遍非特异性心肌损伤闪烁成像模式。文献分析表明，这种方法在非缺血性慢性心力衰竭中临床应用的证据基础最多。

体内检查表明， ^{99m}Tc -MIBI的加速清除与线粒体显微检查术数据相关：

- 线粒体显微检查术和心肌组织学研究数据；
- 左心室收缩力和血流动力学；
- 钠尿肽水平；
- 对体育运动耐力；
- 冠状动脉粥样硬化的严重程度；
- 心肌氧化代谢；
- 心血管事件的风险水平。

与 ^{123}I -MIBG心脏闪烁成像相比， ^{99m}Tc -MIBI是一种更便宜、更容易获得、更广泛使用的放射性药物，而 ^{123}I -MIBG则需要用回旋加速器生产 ^{123}I ，因此两者的相关性尤为重要。 ^{99m}Tc -MIBI从心脏中的洗脱率可能是临床医学中评估和监测线粒体损伤的有效技术。还需要进一步的研究来验证该方法是否可作为线粒体功能的无创评估方法。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.O. Gulya — selection and analysis of publications, writing the manuscript, preparing tables and illustrations; K.V. Zavadovsky — concept and design of the article, writing the text of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk // *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. Vol. 80, N 25. P. 2361–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005
2. Murray A.J., Edwards L.M., Clarke K. Mitochondria and heart failure // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007. Vol. 10, N 6. P. 704–711. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0ecbe. Erratum in: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011. Vol. 14, N 1. P. 111.
3. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure // *The Journal of Physiology*. 2004. Vol. 555, N 1. P. 1–13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055095
4. Dedkova E.N., Blatter L.A. Measuring mitochondrial function in intact cardiac myocytes // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012. Vol. 52, N 1. P. 48–61. doi: 10.1016/j.jmcc.2011.08.030
5. Schuster A., Morton G., Chiribiri A., et al. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59, N 4. P. 359–370. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.076
6. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration // *BMJ*. 2009. Vol. 339, N 1. P. b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
7. Boschi A., Uccelli L., Marvelli L., et al. Technetium-99m Radiopharmaceuticals for Ideal Myocardial Perfusion Imaging: Lost and Found Opportunities // *Molecules*. 2022. Vol. 27, N 4. P. 1188. doi: 10.3390/molecules27041188
8. Завадовский К.В., Веснина Ж.В., Анашбаев Ж.Ж., и др. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 12. С. 105–114. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5134
9. Piwnica-Worms D., Kronauge J.F., Chiu M.L. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells // *Journal of nuclear medicine*. 1991. Vol. 32, N 10. P. 1992–1999.
10. Backus M., Piwnica-Worms D., Hockett D., et al. Microprobe analysis of Tc-MIBI in heart cells: calculation of mitochondrial membrane potential // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993. Vol. 265, N 1. P. C178–C187. doi: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C178
11. Crane P., Laliberté R., Heminway S., et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention // *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993. Vol. 20, N 1. P. 20–25. doi: 10.1007/BF02261241

12. Fukushima K., Momose M., Kondo C., et al. Myocardial kinetics of (201)Thallium, (99m)Tc-tetrofosmin, and (99m)Tc-sestamibi in an acute ischemia-reperfusion model using isolated rat heart // *Annals of Nuclear Medicine*. 2007. Vol. 21, N 5. P. 267–273. doi: 10.1007/s12149-007-0019-x
13. Masuda A., Yoshinaga K., Naya M., et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Research*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 41. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5
14. Hayashi D., Ohshima S., Isoe S., et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, N 19. P. 2007–2017. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.074
15. Othman M.O.M., Moustafa H.M., El-Ghany M.M.A., et al. The value of myocardial MIBI washout rate in risk stratification of coronary artery disease. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 52, N 1. doi: 10.1186/s43055-020-00382-0
16. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 606–639. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x. Erratum in: *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 640–642.
17. Dorbala S., Ananthasubramaniam K., Armstrong I.S., et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018. Vol. 25, N 5. P. 1784–1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y
18. Du B., Li N., Li X., et al. Myocardial washout rate of resting 99mTc-Sestamibi (MIBI) uptake to differentiate between normal perfusion and severe three-vessel coronary artery disease documented with invasive coronary angiography // *Annals of Nuclear Medicine*. 2014. Vol. 28, N 3. P. 285–292. doi: 10.1007/s12149-013-0803-8
19. Ikawa M., Kawai Y., Arakawa K., et al. Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of 99mTc-MIBI washout and 123I-BMIPP/99mTc-MIBI mismatch // *Mitochondrion*. 2007. Vol. 7, N 1-2. P. 164–170. doi: 10.1016/j.mito.2006.11.008
20. Takeishi Y., Sukekawa H., Fujiwara S., et al. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction // *Journal of nuclear medicine*. 1996. Vol. 37, N 8. P. 1289–1294.
21. Fujiwara S., Takeishi Y., Hirono O., et al. Reverse redistribution of 99m Tc-sestamibi after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: relationship with wall motion and functional response to dobutamine stimulation // *Nuclear Medicine Communications*. 2001. Vol. 22, N 11. P. 1223–1230. doi: 10.1097/00006231-200111000-00009
22. Ono S., Yamaguchi H., Takayama S., et al. [Rest delayed images on 99mTc-MIBI myocardial SPECT as a noninvasive screen for the diagnosis of vasospastic angina pectoris] // *Kaku Igaku*. 2002. Vol. 39, N 2. P. 117–124. (In Japanese).
23. Chen Y., Pang Z.K., Wang J., et al. Serial Changes of 99mTc-Sestamibi Washout Due to Coronary Spasm Captured by Dynamic Myocardial Perfusion Imaging With Cardiac Dedicated CZT-SPECT: a Case Report // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 15, N 3. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013687
24. Kato T., Noda T., Tanaka S., et al. Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience // *Heart and Vessels*. 2022. Vol. 37, N 9. P. 1506–1515. doi: 10.1007/s00380-022-02058-3
25. Bengel F.M., Permanetter B., Ungerer M., et al. Non-invasive estimation of myocardial efficiency using positron emission tomography and carbon-11 acetate—comparison between the normal and failing human heart // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000. Vol. 27, N 3. P. 319–326. doi: 10.1007/s002590050040
26. Hoff J., Burchert W., Börner A.R., et al. [1-(11)C]Acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET // *Journal of nuclear medicine*. 2001. Vol. 42, N 8. P. 1174–1182.
27. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. Vol. 29, N 6. P. 3137–3151. doi: 10.1007/s12350-021-02620-y
28. Wu I.C., Ohsawa I., Fuku N., et al. Metabolic analysis of 13C-labeled pyruvate for noninvasive assessment of mitochondrial function // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. Vol. 1201, N 1. P. 111–120. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05636.x
29. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., и др. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017. Т. 7, № 2. С. 56–64. doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64
30. Завадовский К.В., Мочула А.В., Врублевский А.В., и др. Роль нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением резерва миокардиального кровотока в оценке значимости стенозов коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, № 12. С. 40–46. doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-40-46
31. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. Vol. 29, N 3. P. 1051–1063. doi: 10.1007/s12350-020-02395-8
32. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 3. P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 44. P. 4242.
33. Kumita S., Seino Y., Cho K., et al. Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure: comparison with normal control // *Annals of Nuclear Medicine*. 2002. Vol. 16, N 4. P. 237–242. doi: 10.1007/BF03000101
34. Sugiura T., Takase H., Toriyama T., et al. Usefulness of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for evaluating congestive heart

failure // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006. Vol. 13, N 1. P. 64–68. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.10.003

35. Matsuo S., Nakae I., Tsutamoto T., et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007. Vol. 14, N 2. P. 215–220. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.10.022

36. Yamanaka M., Takao S., Otsuka H., et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Washout Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy // *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 8–16. doi: 10.17996/anc.21-00124

37. Takehana K., Maeba H., Ueyama T., et al. Direct correlation between regional systolic function and regional washout rate of ^{99m}Tc-sestamibi in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Nuclear Medicine Communications*. 2011. Vol. 32, N 12. P. 1174–1178. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b60be

38. Shiroodi M.K., Shafiei B., Baharfard N., et al. 99mTc-MIBI washout as a complementary factor in the evaluation of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) using myocardial perfusion imaging // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 28, N 1. P. 211–217. doi: 10.1007/s10554-010-9770-5

39. Morishita S., Kondo Y., Nomura M., et al. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 2001. Vol. 87, N 6. P. 743–747. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01494-6

40. Thet-Thet-Lwin, Takeda T., Wu J., et al. Enhanced washout of 99mTc-tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy: quantitative comparisons with regional 123I-BMIPP uptake and wall thickness determined by MRI // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003. Vol. 30, N 7. P. 966–973. doi: 10.1007/s00259-003-1163-8

41. Sun M., Li Y., Li N., et al. Preliminary clinical investigation of 99mTc-methoxyisobutylisonitrile washout rate in hypertrophic cardiomyopathy // *Nuclear Medicine Communications*. 2008. Vol. 29, N 8. P. 686–689. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283009f36

42. Isobe S., Ohshima S., Unno K., et al. Relation of 99mTc-sestamibi washout with myocardial properties in patients with hypertrophic

cardiomyopathy // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010. Vol. 17, N 6. P. 1082–1090. doi: 10.1007/s12350-010-9266-7

43. Sarai M., Motoyama S., Kato Y., et al. (99m)Tc-MIBI Washout Rate to Evaluate the Effects of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis // *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2013. Vol. 1, N 2. P. 4–9.

44. Suzuki M., Izawa Y., Fujita H., et al. Efficacy of myocardial washout of 99mTc-MIBI/Tetrofosmin for the evaluation of inflammation in patients with cardiac sarcoidosis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings // *Annals of Nuclear Medicine*. 2022. Vol. 36, N 6. P. 544–552. doi: 10.1007/s12149-022-01735-7

45. Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Lishmanov Y.B., Lebedev D.I. Perfusion and metabolic scintigraphy with (123I)-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy // *Annals of Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 30, N 5. P. 325–333. doi: 10.1007/s12149-016-1064-0

46. Matsuo S., Nakajima K., Kinuya S., et al. Cardiac scintigraphic findings of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A case report // *Experimental and clinical cardiology*. 2008. Vol. 13, N 2. P. 93–95.

47. Мигунова Е.В., Нефедова Г.А., Кудряшова Н.Е., и др. Оценка митохондриальной дисфункции пересаженного сердца радионуклидным методом (два клинических наблюдения) // *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020. Т. 10, № 3. С. 156–164. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164

48. Safee Z.M., Baark F., Waters E.C.T., et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected 99mTc sestamibi SPECT // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 216. doi: 10.1038/s41598-018-36721-5

49. Мочула А.В., Копьева К.В., Мальцева А.Н., и др. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 2. С. 44–52. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4743

REFERENCES

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(25):2361–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005

2. Murray AJ, Edwards LM, Clarke K. Mitochondria and heart failure. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007;10(6):704–711. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0e3be. Erratum in: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011;14(1):111.

3. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *The Journal of Physiology*. 2004;555(1):1–13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055095

4. Dedkova EN, Blatter LA. Measuring mitochondrial function in intact cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):48–61. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.030

5. Schuster A, Morton G, Chiribiri A, et al. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance.

Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(4):359–370. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.076

6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339(1):b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700

7. Boschi A, Uccelli L, Marvelli L, et al. Technetium-99m Radiopharmaceuticals for Ideal Myocardial Perfusion Imaging: Lost and Found Opportunities. *Molecules*. 2022;27(4):1188. doi: 10.3390/molecules27041188

8. Zavadovsky KV, Vesnina ZhV, Anashbaev ZhZh, et al. Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):105–114. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5134

9. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and

accumulation in cultured chick myocardial cells. *Journal of nuclear medicine*. 1991;32(10):1992–1999.

10. Backus M, Piwnica-Worms D, Hockett D, et al. Microprobe analysis of Tc-MIBI in heart cells: calculation of mitochondrial membrane potential. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993;265(1):C178–C187. doi: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C178

11. Crane P, Laliberté R, Heminway S, et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993;Vol. 20(1):20–25. doi: 10.1007/BF02261241

12. Fukushima K, Momose M, Kondo C, et al. Myocardial kinetics of (201)Thallium, (99m)Tc-tetrofosmin, and (99m)Tc-sestamibi in an acute ischemia-reperfusion model using isolated rat heart. *Annals of Nuclear Medicine*. 2007;21(5):267–273. doi: 10.1007/s12149-007-0019-x

13. Masuda A, Yoshinaga K, Naya M, et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Research*. 2016;6(1):41. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5

14. Hayashi D, Ohshima S, Isobe S, et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(19):2007–2017. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.074

15. Othman MOM, Moustafa HM, El-Ghany MMA, et al. The value of myocardial MIBI washout rate in risk stratification of coronary artery disease. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021;52(1). doi: 10.1186/s43055-020-00382-0

16. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(3):606–639. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x. Erratum in: *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(3):640–642.

17. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25(5):1784–1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y

18. Du B, Li N, Li X, et al. Myocardial washout rate of resting 99mTc-Sestamibi (MIBI) uptake to differentiate between normal perfusion and severe three-vessel coronary artery disease documented with invasive coronary angiography. *Annals of Nuclear Medicine*. 2014;28(3):285–292. doi: 10.1007/s12149-013-0803-8

19. Ikawa M, Kawai Y, Arakawa K, et al. Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of 99mTc-MIBI washout and 123I-BMIPP/99mTc-MIBI mismatch. *Mitochondrion*. 2007;7(1-2):164–170. doi: 10.1016/j.mito.2006.11.008

20. Takeishi Y, Sukekawa H, Fujiwara S, et al. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction. *Journal of nuclear medicine*. 1996;37(8):1289–1294.

21. Fujiwara S, Takeishi Y, Hirono O, et al. Reverse redistribution of 99m Tc-sestamibi after direct percutaneous transluminal coronary

angioplasty in acute myocardial infarction: relationship with wall motion and functional response to dobutamine stimulation. *Nuclear Medicine Communications*. 2001;22(11):1223–1230. doi: 10.1097/00006231-200111000-00009

22. Ono S, Yamaguchi H, Takayama S, et al. [Rest delayed images on 99mTc-MIBI myocardial SPECT as a noninvasive screen for the diagnosis of vasospastic angina pectoris]. *Kaku Igaku*. 2002;39(2):117–124. (In Japanese).

23. Chen Y, Pang ZK, Wang J, et al. Serial Changes of 99mTc-Sestamibi Washout Due to Coronary Spasm Captured by Dynamic Myocardial Perfusion Imaging With Cardiac Dedicated CZT-SPECT: a Case Report. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(3). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013687

24. Kato T, Noda T, Tanaka S, et al. Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience. *Heart and Vessels*. 2022;37(9):1506–1515. doi: 10.1007/s00380-022-02058-3

25. Bengel FM, Permanetter B, Ungerer M, et al. Non-invasive estimation of myocardial efficiency using positron emission tomography and carbon-11 acetate--comparison between the normal and failing human heart. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000;27(3):319–326. doi: 10.1007/s002590050040

26. Hoff J, Burchert W, Börner AR, et al. [1-(11)C]Acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET. *Journal of nuclear medicine*. 2001;42(8):1174–1182.

27. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(6):3137–3151. doi: 10.1007/s12350-021-02620-y

28. Wu IC, Ohsawa I, Fuku N, et al. Metabolic analysis of 13C-labeled pyruvate for noninvasive assessment of mitochondrial function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1201(1):111–120. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05636.x

29. Zavadovsky KV, Mishkina AI, Mochula AV, et al. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):56–64. (In Russ). doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64

30. Zavadovsky KV, Mochula AV, Vrublevsky AV, et al. Role of stress in dynamic single-photon emission computed tomography with myocardial perfusion reserve determination in assessing the severity of coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):40–46. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-40-46

31. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(3):1051–1063. doi: 10.1007/s12350-020-02395-8

32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *European Heart Journal*. 2020;41(44):4242.

33. Kumita S, Seino Y, Cho K, et al. Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure:

- comparison with normal control. *Annals of Nuclear Medicine*. 2002;16(4):237–242. doi: 10.1007/BF03000101
- 34.** Sugiura T, Takase H, Toriyama T, et al. Usefulness of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for evaluating congestive heart failure. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(1):64–68. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.10.003
- 35.** Matsuo S, Nakae I, Tsutamoto T, et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(2):215–220. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.10.022
- 36.** Yamanaka M, Takao S, Otsuka H, et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Washout Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021;7(1):8–16. doi: 10.17996/anc.21-00124
- 37.** Takehana K, Maeba H, Ueyama T, et al. Direct correlation between regional systolic function and regional washout rate of ^{99m}Tc-sestamibi in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nuclear Medicine Communications*. 2011;32(12):1174–1178. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b60be
- 38.** Shiroodi MK, Shafiei B, Baharfard N, et al. 99mTc-MIBI washout as a complementary factor in the evaluation of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) using myocardial perfusion imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(1):211–217. doi: 10.1007/s10554-010-9770-5
- 39.** Morishita S, Kondo Y, Nomura M, et al. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2001;87(6):743–747. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01494-6
- 40.** Thet-Thet-Lwin, Takeda T, Wu J, et al. Enhanced washout of 99mTc-tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy: quantitative comparisons with regional 123I-BMIPP uptake and wall thickness determined by MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(7):966–973. doi: 10.1007/s00259-003-1163-8
- 41.** Sun M, Li Y, Li N, et al. Preliminary clinical investigation of 99mTc-methoxyisobutylisonitrile washout rate in hypertrophic cardiomyopathy. *Nuclear Medicine Communications*. 2008;29(8):686–689. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283009f36
- 42.** Isobe S, Ohshima S, Unno K, et al. Relation of 99mTc-sestamibi washout with myocardial properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(6):1082–1090. doi: 10.1007/s12350-010-9266-7
- 43.** Sarai M, Motoyama S, Kato Y, et al. (99m)Tc-MIBI Washout Rate to Evaluate the Effects of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2013;1(2):4–9.
- 44.** Suzuki M, Izawa Y, Fujita H, et al. Efficacy of myocardial washout of 99mTc-MIBI/Tetrofosmin for the evaluation of inflammation in patients with cardiac sarcoidosis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Annals of Nuclear Medicine*. 2022;36(6):544–552. doi: 10.1007/s12149-022-01735-7
- 45.** Zavadovsky KV, Gulya MO, Lishmanov YB, Lebedev DI. Perfusion and metabolic scintigraphy with (123)I-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016;30(5):325–333. doi: 10.1007/s12149-016-1064-0
- 46.** Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S, et al. Cardiac scintigraphic findings of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A case report. *Experimental and clinical cardiology*. 2008;13(2):93–95.
- 47.** Migunova EV, Nefedova GA, Kudryashova NE, et al. Evaluation of mitochondrial dysfunction of a transplanted heart with radionuclide method (clinical observations). *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(3):156–164. (In Russ). doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164
- 48.** Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected 99mTc sestamibi SPECT. *Scientific Reports*. 2019;9(1):216. doi: 10.1038/s41598-018-36721-5
- 49.** Mochula AV, Kop'eva KV, Maltseva AN, et al. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):44–52. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-4743

AUTHORS' INFO

* **Konstantin V. Zavadovsky**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya Str 111A;
ORCID: 0000-0002-1513-8614;
eLibrary SPIN: 5081-3495;
e-mail: konstzav@gmail.com

Marina O. Gulya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-5689-9754;
eLibrary SPIN: 3064-3773;
e-mail: mgulyatomsk@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Завадовский Константин Валерьевич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская 111А;
ORCID: 0000-0002-1513-8614;
eLibrary SPIN: 5081-3495;
e-mail: konstzav@gmail.com

Гуля Марина Олеговна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5689-9754;
eLibrary SPIN: 3064-3773;
e-mail: mgulyatomsk@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку