

· 成纤维细胞激活蛋白靶向显像 ·

^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 在评估肾纤维化疾病中的应用价值

周玥¹ 黄越熙² 黄奕琳¹ 王玉洁² 李莹²罗文彬³ 雷蕾¹ 刘林¹ 欧三桃² 陈跃¹

¹西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像四川省重点实验室、四川省院士(专家)工作站,泸州 646000;²西南医科大学附属医院肾病内科,泸州 646000;³第三军医大学大坪医院心内科,重庆 400042

通信作者:陈跃, Email: chenye5523@126.com

【摘要】 目的 探究 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 PET/CT 在评估不同病理分级肾纤维化患者中的价值。方法 回顾性分析 2020 年 9 月至 2021 年 8 月期间在西南医科大学附属医院确诊肾纤维化的患者 25 例[男 11 例、女 14 例,年龄(39.3±13.9)岁],所有患者接受了肾脏穿刺检查及 ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 检查。以患者肾脏穿刺检查得到的病理结果作为“金标准”,将患者分为轻度纤维化(Ⅰ)、中度纤维化(Ⅱ)、重度纤维化(Ⅲ)。同时纳入接受 ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 检查示双侧肾脏未有放射性异常摄取且无泌尿系统相关病史的患者 20 例[男 10 例、女 10 例,年龄(47.5±13.2)岁]作为正常对照组。收集患者相关参数,包括双肾最大标准摄取值(SUV_{max})、肝脏平均标准摄取值(SUV_{mean})、靶/本底比值(TBR)、肾小球滤过率(GFR)、血清肌酐(Scr)。采用 Kruskal-Wallis 秩和检验和 Bonferroni 校正法比较不同分组患者的肾脏 SUV_{max}、肝脏 SUV_{mean}、TBR 和 Scr,采用单因素方差分析和最小显著差异 *t* 检验比较不同分组患者的 GFR。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价肾脏 SUV_{max} 对肾纤维化的诊断效能。结果 25 例肾纤维化患者中,22 例显像剂摄取增高, ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 诊断肾纤维化的灵敏度为 88%。肾纤维化分级Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ患者的肾脏 SUV_{max}、TBR 显著高于对照组[SUV_{max}:4.40(3.30, 4.50)、5.90(4.28, 6.48)、8.50(7.50, 9.73)和 1.44(1.38, 1.68);TBR:6.340±2.389、8.097±1.420、11.343±2.002 和 2.986±0.645;*H*值:33.685, 32.368, 调整后均 *P*<0.05(Bonferroni 校正法)];分级Ⅰ、Ⅲ患者的 Scr 差异有统计学意义[70.1(55.4, 92.5)和 174.1(161.4, 498.2) μmol/L;*H*=9.770, 调整后 *P*<0.05(Bonferroni 校正法)];分级Ⅱ、Ⅲ患者的肝脏 SUV_{mean} 显著高于对照组[0.673±0.129、0.751±0.170 和 0.514±0.142;*H*=15.609, 调整后均 *P*<0.05(Bonferroni 校正法)];分级Ⅲ患者的 GFR 与分级Ⅰ、Ⅱ患者的差异有统计学意义[(27.867±15.747)、(87.756±31.657)和(63.160±29.556) ml/min;*F*=8.298, 均 *P*<0.05]。ROC 曲线分析示,肾脏 SUV_{max} 诊断肾纤维化的曲线下面积为 0.946 7(95% *CI*:0.899 6~0.993 8, *P*<0.001)。结论 ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 对评估肾纤维化程度具有一定的诊断潜力,可作为临床诊断肾纤维化的补充检查手段。

【关键词】 纤维化;肾;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机; ^{68}Ga -FAPI**基金项目:**四川省科技创新基地(平台)和人才计划项目(2019JDPT0004)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210926-00338

Application value of ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT in evaluating renal fibrosis diseaseZhou Yue¹, Huang Yuexi², Huang Yilin¹, Wang Yujie², Li Ying², Luo Wenbin³, Lei Lei¹, Liu Lin¹, Ou Santao², Chen Yue¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, Luzhou 646000, China; ²Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; ³Department of Cardiology, Daping Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Chen Yue, Email: chenye5523@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of ^{68}Ga -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)-fibroblast activating protein inhibitor (FAPI)-04 PET/CT on assessing different pathological grades in patients with renal fibrosis. **Methods** A total of 25 patients (11 males, 14 females;

age (39.3±13.9) years) diagnosed with renal fibrosis in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from September 2020 to August 2021 were retrospectively analyzed. All patients underwent renal puncture examination and ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT examination. The pathological results of kidney puncture were as the "gold standard" to divide the patients into mild fibrosis (I), moderate fibrosis (II), and severe fibrosis (III). At the same time, 20 patients (10 males, 10 females; age (47.5±13.2) years) who underwent ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT examination showed no abnormal uptake of radioactivity in bilateral kidneys and no history of urinary system related diseases were enrolled as normal controls. Parameters including the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of both kidneys, the mean standardized uptake value (SUV_{mean}) of the liver, target/background ratio (TBR), glomerular filtration rate (GFR), and serum creatinine (Scr) were collected. Kruskal-Wallis rank sum test and Bonferroni correction method were used to compare the differences of SUV_{max}, SUV_{mean}, TBR and Scr among groups. One-way analysis of variance and least significant difference (LSD) *t* test were used to compare the difference of GFR among groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to analyze the diagnostic efficacy of SUV_{max} for the degree of renal fibrosis. **Results** Of 25 patients, 22 had increased imaging agent uptake and the sensitivity of ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in diagnosing renal fibrosis was 88%. The SUV_{max} and TBR of patients with fibrosis grade I, II and III were significantly higher than those of controls (SUV_{max}: 4.40(3.30,4.50), 5.90(4.28,6.48), 8.50(7.50,9.73) and 1.44(1.38,1.68); TBR: 6.340±2.389, 8.097±1.420, 11.343±2.002 and 2.986±0.645; *H* values: 33.685, 32.368, all adjusted *P*<0.05 (Bonferroni correction method)). The Scr of patients with fibrosis grade I and III were significantly different (70.1(55.4,92.5) and 174.1(161.4,498.2) μmol/L; *H*=9.770, adjusted *P*<0.05 (Bonferroni correction method)). The liver SUV_{mean} of patients with renal fibrosis grades II and III were significantly higher than that of controls (0.673±0.129, 0.751±0.170 and 0.514±0.142; *H*=15.609, both adjusted *P*<0.05 (Bonferroni correction method)). The GFR of patients with fibrosis grade III had significant differences with grade I and II ((27.867±15.747), (87.756±31.657) and (63.160±29.556) ml/min; *F*=8.298, both *P*<0.05). ROC curve analysis showed that the area under curve was 0.946 7 (95% *CI*: 0.899 6–0.993 8, *P*<0.001). **Conclusion** ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT has a certain value in evaluating the degree of renal fibrosis, which can be used as a supplementary examination method for diagnosing renal fibrosis.

【Key words】 Fibrosis; Kidney; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; ⁶⁸Ga-FAPI

Fund program: Sichuan Science and Technology Innovation Base (Platform) and Talent Development Project (2019JDPT0004)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210926-00338

肾纤维化是指细胞外基质在肾脏沉积引起的病理改变,包括肾小球硬化、肾间质纤维化和动脉硬化,其特征是细胞外基质的积累、肾小管上皮的损伤以及成纤维细胞的增殖和激活^[1-3]。随着肾纤维化的进展,功能性肾单位逐渐减少,最终进展为终末期肾病^[4]。肾纤维化是慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的常见病理结果,具有高发病率和高死亡率,其影响着全球约 10%的人口^[5-8]。

肾纤维化可促进 CKD 向终末期肾脏疾病进展,准确评估肾纤维化对患者的诊断、治疗和疗效判断非常重要^[4]。新型放射性示踪剂成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activating protein, FAP)抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)-04 目前主要应用于肿瘤性疾病的研究^[9]。除了肿瘤性疾病,已有研究在炎症反应及良性纤维化组织中发现了 FAP 的异常表达,而肾脏损伤可导致肾小管萎缩和细胞外基质异常增多和过度沉积^[10-11],这可能会导致肾脏组织中 FAP 的异常表达。本研究旨在探究⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-FAPI-04 在

不同程度肾纤维化疾病诊断中的临床价值。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性纳入 2020 年 9 月至 2021 年 8 月间于西南医科大学附属医院核医学科行⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 检查且肾脏穿刺检查发现不同程度纤维化的患者共 25 例,其中男 11 例、女 14 例,年龄(39.3±13.9)岁。同时,纳入接受⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 检查示双侧肾脏未检测到放射性示踪剂异常摄取且无泌尿系统相关病史的患者 20 例作为正常对照组,其中男 10 例、女 10 例,年龄(47.5±13.2)岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则且通过西南医科大学附属医院伦理委员会批准(AHSMU-2020-035),所有患者均签署知情同意书。

2. PET/CT 显像。患者检查前未行禁食等特殊准备,按患者体质量静脉注射 1.85~2.59 MBq/kg ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04(由西南医科大学附属医院核医学科合成)^[12],嘱患者尽可能多次排尿,以减少肾盂、肾盏残留放射性示踪剂对图像质量可能产生的影响,部分肾功能不良[肾小球滤过率(glomerular filtration

rate, GFR) < 60 ml/min, 尿量 < 1 000 ml/24 h] 患者给予利尿剂(呋塞米, 0.57 mg/kg)。注射后 50~60 min 上机进行全身 PET/CT 检查 (uMI780, 上海联影医疗科技有限公司), 检查范围从颅顶部到大腿根部, 使用 5~6 张床位 (3 min/床位), 矩阵为 128×128, 层厚为 3 mm, 所有 PET 图像均进行迭代重建。

3. 图像分析。所有影像由 2 名经验丰富的核医学医师基于视觉和半定量分析进行评估。在肝脏中选取直径为 2 cm、显像剂分布均匀的圆形作为感兴趣区 (region of interest, ROI), 计算其平均标准摄取值 (mean standardized uptake value, SUV_{mean}) 作为活动背景; 在肾脏中选取直径为 1 cm 的圆形, 避开肾盂、肾盏, 计算得到肾实质的最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max})。将肾脏 SUV_{max} 除以肝脏 SUV_{mean} 计算出靶/本底比值 (target/background ratio, TBR)。

4. 病理结果评估。以患者肾脏穿刺病理结果作为“金标准”, 评估肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质炎性反应以及纤维化, 根据患者肾脏组织受影响比例 (< 25%, 25% ~ 50%, > 50%) 分为轻 (I)、中 (II)、重 (III) 3 个等级。

5. 统计学处理。使用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计学分析并绘图, 符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 定性资料以频数 (百分比) 表示。采用 Shapiro-Wilk 检验分析各组数据的正态性, Levene's 检验分析各组数据的方差齐性。采用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较不同分组患者的肾脏 SUV_{max} 、肝脏 SUV_{mean} 、TBR 和血清肌酐 (serum creatinine, Scr), 组间两两比较采用 Bonferroni 校正法; 采用单因素方差分析比较不同分组患者的 GFR, 组间两两比较采用最小显著差异 t 检验。不同性别患者间肾脏 SUV_{max} 、TBR、肝脏 SUV_{mean} 的比较采用 Mann-Whitney U 检验。对肾脏 SUV_{max} 进行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析, 评价肾脏 SUV_{max} 对肾纤维化的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 一般资料。25 例患者中, 肾纤维化分级 I、II、III 患者分别为 9 例 (36%)、10 例 (40%)、6 例 (24%); 22 例患者肾实质显像剂摄取增高 ($SUV_{max} > 3$), ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 检查肾纤维化的灵敏度为 88%。典型 ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 显

像图见图 1。

2. 各组 PET/CT 参数的比较。随着患者肾纤维化分级的提高, 患者的肾脏 SUV_{max} 、TBR、Scr、肝脏 SUV_{mean} 逐渐升高, GFR 逐渐降低 (表 1)。肾纤维化分级 I、II、III 患者的肾脏 SUV_{max} 、TBR 显著高于对照组 [H 值: 33.685, 32.368, 调整后均 $P < 0.05$ (Bonferroni 校正法)]; 分级 III 患者的 Scr、TBR、肾脏 SUV_{max} 与分级 I 患者的差异有统计学意义 [H 值: 9.770 ~ 33.685, 调整后均 $P < 0.05$ (Bonferroni 校正法)]; 分级 II、III 患者的肝脏 SUV_{mean} 与对照组之间差异有统计学意义 [$H = 15.609$, 调整后均 $P < 0.05$ (Bonferroni 校正法)]; 分级 III 患者的 GFR 与分级 I、II 患者的差异有统计学意义 ($F = 8.298$, 均 $P < 0.05$)。男、女患者的肾脏 SUV_{max} (6.18 ± 2.09 和 5.15 ± 2.34)、TBR (8.73 ± 1.79 和 7.86 ± 3.25)、肝脏 SUV_{mean} (0.70 ± 0.17 和 0.65 ± 0.11) 差异均无统计学意义 (z 值: 0.821、0.833 和 1.315, 均 $P > 0.05$)。

3. ROC 曲线分析 (图 2)。肾脏 SUV_{max} 的 ROC 曲线下面积为 0.946 7 (95% CI: 0.899 6 ~ 0.993 8, $P < 0.001$), 表明肾脏 SUV_{max} 对于肾纤维化可能有较好的诊断效能。

4. 偶然发现。2 例育龄期女性的双侧乳腺组织发现显像剂摄取呈弥漫性增加, 2 例育龄期女性乳腺组织边缘显像剂摄取增加, 4 例背部肌肉疼痛患者中发现相应肌肉显像剂摄取增加, 1 例患者的髌髌关节增生骨赘中发现显像剂摄取增加。这些偶然性的发现提示, 除了目前研究最多的肿瘤性疾病, 在发生纤维化改变的良性病变中, ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 可能具有一定的价值。

讨 论

肾纤维化是 CKD 所有病理类型的共同结局。然而, 肾纤维化的无创检测仍然是一个挑战^[13]。目前, 确诊纤维化负荷的唯一方法是组织学分析, 这需要进行肾脏穿刺活组织检查 (简称活检), 其流程较为繁琐、无法全面反映双肾情况、部分皮质萎缩菲薄的患者难以进行穿刺、凝血功能及心肺功能较差的患者无法进行穿刺、容易并发穿刺后出血等并发症。这些限制不仅影响了临床有效管理患者的能力, 而且还阻碍了对肾纤维化发病机制的充分了解, 并减缓了新的抗纤维化药物的转化。无创纤维化成像技术的发展可以改变临床护理和肾纤维化研究^[14], ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 可能在肾纤维化的诊断上存在一定的潜力^[12]。

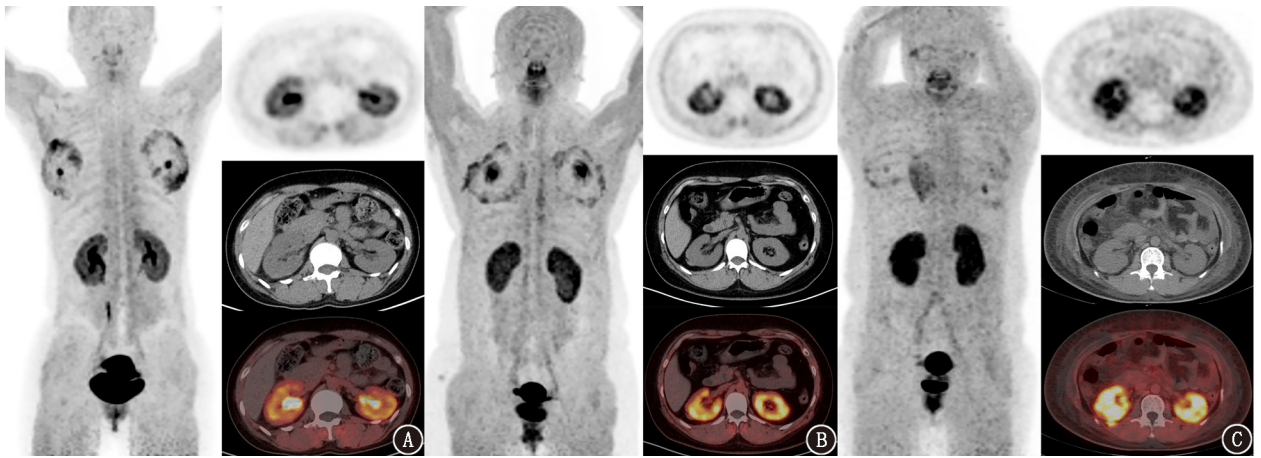


图 1 慢性肾脏疾病患者⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 PET/CT 显像图。A.患者女,37岁,肾脏组织病理提示轻度纤维化(I级),肾盂、肾盏内可见⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 残留,最大标准摄取值(SUV_{max})约 4.8;B.患者女,28岁,肾脏组织病理提示中度纤维化(II级),SUV_{max}约 5.9;C.患者女,41岁,肾脏组织病理提示重度纤维化(III级),双肾 SUV_{max}约 10.3

表 1 对照组及不同程度肾纤维化患者的临床参数比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	GFR (ml/min)	Scr (μ mol/L)	肾脏 SUV _{max}	肝脏 SUV _{mean}	TBR
对照组	20	-	-	1.44(1.38, 1.68)	0.514 \pm 0.142	2.986 \pm 0.645
I	9	87.756 \pm 31.657	70.1(55.4, 92.5)	4.40(3.30, 4.50)	0.628 \pm 0.109	6.340 \pm 2.389
II	10	63.160 \pm 29.556	128.6(91.9, 172.6)	5.90(4.28, 6.48)	0.673 \pm 0.129	8.097 \pm 1.420
III	6	27.867 \pm 15.747	174.1(161.4, 498.2)	8.50(7.50, 9.73)	0.751 \pm 0.170	11.343 \pm 2.002
检验值		8.298 ^a	9.770	33.685	15.609 ^b	32.368 ^b
P 值		0.006	0.008	<0.001	0.001	<0.001

注:^a为 F 值,余为 H 值;^b数据方差不齐,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较;I、II、III 表示纤维化轻、中、重;GFR 为肾小球滤过率,Scr 为血清肌酐,SUV_{max} 为最大标准摄取值,SUV_{mean} 为平均标准摄取值,TBR 为靶/本底比值

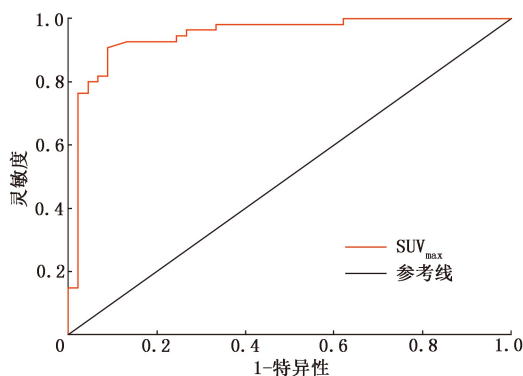


图 2 肾脏 SUV_{max} 诊断 25 例慢性肾脏疾病患者肾纤维化的受试者工作特征(ROC)曲线

本研究提示患者双肾纤维化程度与⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 检查得到的肾脏 SUV_{max}、TBR 及临床血液检查得到的 GFR、Scr 之间存在一定的关系。此外,本研究对不同纤维化患者之间的肝脏 SUV_{mean} 进行了分析,发现双肾纤维化为中度(II级)与重度(III级)患者肝脏放射性示踪剂的分布与对照组相比差异有统计学意义,提示由于肾纤维化患者肾脏功能的恶化,可能对⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 的

药代动力学产生了一定的影响。由于本研究各个病理类型的患者数量较少,所以对不同病理类型对放射性示踪剂的摄取未进行讨论,未来有待样本量扩大进一步讨论。本研究提示⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 对于判断患者肾纤维化程度可能具有一定的价值,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 可能适用于无法进行肾穿刺活检的患者。

本研究有一定的局限性。第一,肾病患者检查流程中虽然已经嘱患者多次排尿、延长注射药物至上机检查之间的等待时间、部分肾功能较差的患者予以利尿剂等措施,仍有少部分患者(12%, 3/25)在肾盂、肾盏中观察到放射性示踪剂分布,这对图像质量以及肾脏实质 SUV_{max} 的测定造成了一定的影响。第二,由于研究患者的数量较少且各型肾纤维化患者数量与人群中的实际数量不等,限制了统计学分析的意义。第三,由于肾脏作为⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 的主要排泄器官,肾病对于此显像剂的本底分布影响还未得到可靠且系统研究,本研究仅简要分析了不同肾纤维化患者肝脏 SUV_{mean} 之间的差异。最后,

本回顾性研究缺乏进展至终末期肾病患者的数据,此部分患者一般情况较差,极少患者具有进行 PET/CT 检查的临床指征,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 对此类患者的检查效能还需要进一步研究。

综上,虽然目前⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 在临床中诊疗已取得一定发现与进展^[15-16],其在临床中的价值仍需要更大队列的研究。本研究的样本量较小,仅能初步探讨其在肾纤维化疾病中的诊断价值,未来需要纳入更多样本来研究⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 在肾脏疾病中的独特价值。随着⁶⁸Ga-DOTA-FAPI 及其衍生物的合成工艺不断简化与成熟^[17],随着核医学仪器技术的不断进步,越来越多现在难以耐受 PET/CT 检查的患者将在未来从分子诊断中获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ai K, Zhu X, Kang Y, et al. miR-130a-3p inhibition protects against renal fibrosis *in vitro* via the TGF- β 1/Smad pathway by targeting SnoN[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 112: 104358. DOI:10.1016/j.yemp.2019.104358.
- [2] Majo J, Klinkhammer BM, Boor P, et al. Pathology and natural history of organ fibrosis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 49: 82-89. DOI:10.1016/j.coph.2019.09.009.
- [3] Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 269-288. DOI:10.1038/s41581-019-0248-y.
- [4] Dong H, Zhou Y, Wang Y, et al. The protective role of intermedin in promoting angiogenesis during renal fibrosis[J]. *Gene*, 2019, 688: 34-43. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.057.
- [5] Gu L, Hong F, Fan K, et al. Integrated network pharmacology analysis and pharmacological evaluation to explore the active components and mechanism of *Abelmoschus manihot* (L.) Medik. on renal fibrosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4053-4067. DOI:10.2147/DDDT.S264898.
- [6] Diao W, Chen W, Cao W, et al. Astaxanthin protects against renal fibrosis through inhibiting myofibroblast activation and promoting CD8+ T cell recruitment[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(9): 1360-1370. DOI:10.1016/j.bbagen.2019.05.020.
- [7] Jensen MS, Mutsaers H, Tingskov SJ, et al. Activation of the prostaglandin E2 EP2 receptor attenuates renal fibrosis in unilateral ureteral obstructed mice and human kidney slices[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227(1): e13291. DOI:10.1111/apha.13291.
- [8] Yang X, Wang H, Tu Y, et al. WNT1-inducible signaling protein-1

mediates TGF- β 1-induced renal fibrosis in tubular epithelial cells and unilateral ureteral obstruction mouse models via autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2009-2022. DOI:10.1002/jcp.29187.

- [9] Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423-1429. DOI:10.2967/jnumed.118.210435.
- [10] Hao B, Wu X, Pang Y, et al. [¹⁸F]FDG and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of tuberculous lesions[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 651-652. DOI:10.1007/s00259-020-04941-5.
- [11] Liu Y, Su YY, Yang Q, et al. Stem cells in the treatment of renal fibrosis: a review of preclinical and clinical studies of renal fibrosis pathogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 333. DOI:10.1186/s13287-021-02391-w.
- [12] Zhou Y, Yang X, Liu H, et al. Value of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 imaging in the diagnosis of renal fibrosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11): 3493-3501. DOI:10.1007/s00259-021-05343-x.
- [13] Cao Y, Wang Y, Liu Y, et al. Decreased expression of urinary mammalian target of rapamycin mRNA is related to chronic renal fibrosis in IgAN[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 2424751. DOI:10.1155/2019/2424751.
- [14] Hysi E, Yuen DA. Imaging of renal fibrosis[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(6): 599-607. DOI:10.1097/MNH.000000-0000000650.
- [15] 麻广宇,徐白莹,张锦明.成纤维细胞激活蛋白抑制剂在核医学诊疗中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090. Ma GY, Xu BX, Zhang JM. Application of fibroblast activation protein inhibitors in the diagnosis and treatment of nuclear medicine[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090.
- [16] 谈健伶,兰晓莉,张永学.放射性核素标记的成纤维细胞激活蛋白靶向分子探针的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(3): 180-184. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094. Tan JL, Lan XL, Zhang YX. Research progress of radionuclide labeled fibroblast activation protein targeted molecular probes[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(3): 180-184. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094.
- [17] 邢海群,石希敏,董诚岩,等.⁶⁸Ga 标记成纤维细胞活化蛋白抑制剂的临床前实验及初步临床转化研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(8): 480-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191101-00249. Xing HQ, Shi XM, Dong CY, et al. Preclinical and clinical translation research of ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor for PET imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(8): 480-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191101-00249.

(收稿日期:2021-09-26)