

放射性标记 FAPIs 在非恶性病变中的临床应用

王玺 韩巍 吕哲昊 刘珊 王延 付鹏

哈尔滨医科大学附属第一医院核医学科, 哈尔滨 150001

通信作者: 付鹏, Email: fupeng0451@163.com

【摘要】 成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAPI) 自问世以来一直是核医学界的关注热点。随着 FAPI 示踪剂的深入研究, 其在各种非恶性病变中的临床应用也被逐渐报道, 已有多项研究证实其在多种非恶性病变中有摄取, 具有良好的应用前景。该文就放射性标记的 FAPIs 在国内外包括心血管疾病、风湿免疫性疾病、免疫球蛋白 (Ig) G4 相关疾病、肾纤维化及其他非恶性病变中的最新研究现状及临床应用进行综述总结。

【关键词】 拮抗剂和抑制剂; 膜蛋白质类; 成纤维细胞; 发展趋势

基金项目: 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目 (2022-KYYWF-0266); 哈医大一院科研创新基金 (2021M16)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221009-00302

Clinical application of radiolabeled FAPIs in non-malignant lesions

Wang Xi, Han Wei, Lyu Zhehao, Liu Shan, Wang Yan, Fu Peng

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Fu Peng, Email: fupeng0451@163.com

【Abstract】 Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) has been the focus of nuclear medicine since its introduction. With the in-depth study of FAPI tracer, its clinical application in various non-malignant diseases has also been gradually reported. Many studies have confirmed its uptake in a variety of non-malignant diseases, which indicate that FAPI tracers have good application prospects. This article reviews the latest research status and clinical application of radiolabeled FAPIs in cardiovascular diseases, rheumatic immune diseases, immunoglobulin (Ig) G4-related diseases, renal fibrosis and other non-malignant diseases at home and abroad.

【Key words】 Antagonists and inhibitors; Membrane proteins; Fibroblasts; Trends

Fund program: Basic Scientific Research Project of Heilongjiang Province Higher Education Institutions (2022-KYYWF-0266); Scientific Research and Innovation Fund of the First Hospital of Harbin Medical University (2021M16)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221009-00302

新型 PET 显像剂成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 抑制剂 (FAP inhibitors, FAPIs) 是基于喹啉结构合成的靶向 FAP 的小分子化合物^[1], 经放射性核素标记后可用于 PET/CT 显像。FAP 在非恶性病变和重塑组织中 (如炎症反应或纤维化反应、创面愈合和瘢痕形成等过程中) 选择性表达^[2] (图 1)。因此, 炎症反应或纤维化的组织器官会摄取放射性核素标记的 FAPIs, FAPIs PET/CT 作为非侵入性影像检查方式在诊断、评估和监测非恶性病变进展方面已被证实具有良好的应用前景。该文就放射性标记的 FAPIs 在非恶性病变中的临床应用进行综述。

一、放射性核素标记 FAPIs

目前, 基于喹啉结构的 FAPI 显像剂的探索主要是以诊断性核素⁶⁸Ga 和¹⁸F 标记的小分子为主。在已研究出的多种 FAPIs 衍生物中, 以 FAPI-04、FAPI-46 表现较佳。Lindner 等^[3]对早期研究的 FAPI-01 和 FAPI-02 等进一步优化, 设计合成了 11 个新的喹啉类 FAPI, 以 4, 4-二氟脯氨酸取代的 FAPI-04 在人体病变中的积累量更高, 且从正常器官清除快,

因而受到广泛应用。Loktev 等^[4]对 FAPI-04 进行修饰, 设计合成了 15 个新的衍生物, 其中 FAPI-46 不仅保留了与 FAPI-04 相似的稳定性, 还有较高的肿瘤/本底比和图像对比度, 被认为更适合临床^[5]。与 FAPI-46 相比, 放射性标记 FAP-2286 在临床前模型中表现出较高的肿瘤摄取和保留以及对 FAP 阳性肿瘤的有效治疗, 这为用于显像和治疗的 FAP-2286 的临床开发提供了可靠支持^[6]。此外, 为了拓宽适用于 FAP 相关疾病显像研究的 PET 显像剂的范围, Toms 等^[7]开发的¹⁸F-糖基化 (glycosylation, Glc)-FAPI 可能在 FAP 相关疾病 (包括关节炎、心脏病或纤维化等非恶性病变) 进行 PET/CT 显像方面具有良好临床应用前景。

二、FAPIs 在非恶性病变中的应用 (表 1)

1. 心血管疾病。(1) 心肌梗死。FAPI PET/CT 监测活化的成纤维细胞对于研究心肌梗死后的心脏重塑非常重要。Varasteh 等^[21]的研究显示了 FAPI PET/CT 在心肌梗死大鼠模型中通过 FAP 表达无创显像的可行性。心脏 MR 是传统的评估心肌受损后病理变化的技术, 其使用不同序列和方式

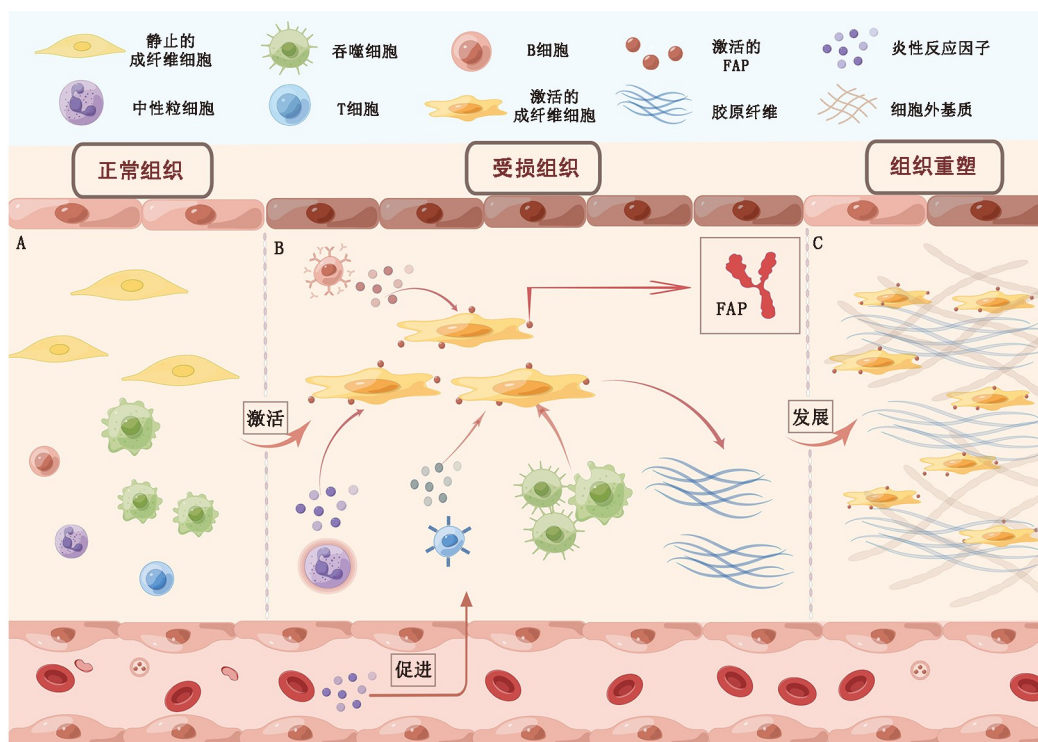


图 1 成纤维细胞激活蛋白(FAP)在非恶性病变中的表达机制示意图(本图由 Figdraw 绘制)。A.正常情况下,静止的成纤维细胞代谢不活跃;B.在机体发生组织损伤、炎症反应或重塑等外界刺激后,血管中的血小板释放促炎因子,同时各种免疫细胞在组织损伤和修复过程中率先被激活释放多种炎症反应因子,这些炎症反应因子具有强的促纤维化作用;C.另一方面,被激活的成纤维细胞的增加伴随着细胞外基质的沉积;最终,FAP 在被激活的成纤维细胞上表达显著上调

反映细胞外基质成分的增加。Xie 等^[8]对照了 14 组经皮冠状动脉介入治疗后的 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者和健康志愿者的 FAPI PET/CT 和心脏 MR 参数的相关性,在 STEMI 患者中观察到局部但不均匀的 FAPI 摄取,对照组则未见摄取。Diekmann 等^[9]对 35 例 11 d 内接受 FAPI PET/CT 和心脏 MR 的心肌梗死患者进行随访,发现 FAP 表达上调的梗死面积占比明显大于延迟钆增强的梗死面积占比[(58±15)%与(28±11)%, $P<0.001$]。

(2)心力衰竭。心力衰竭是心肌梗死后患者死亡的主要原因之一,FAPI PET/CT 可在受损心肌组织重塑的早期纤维化阶段行无创显像进行诊断。Wang 等^[22]对大鼠行腹主动脉缩窄术($n=12$)和假手术($n=10$),然后进行的 FAPI PET/CT 显像揭示了大鼠压力过载后心肝相互作用的早期纤维化联系,研究表明 FAPI PET/CT 可以更好地预测非缺血性心力衰竭的预后。Song 等^[10]研究了 FAPI PET/CT 可视化心力衰竭的大鼠模型和人类患者中心脏纤维化随时间变化的可行性,发现 FAPI PET/CT 用于检测早期活跃的 FAP 表达有助于制定心力衰竭患者的治疗决策。此外,有研究者回顾性验证了 FAPI PET/CT 在同步接受放疗的癌症患者中检测放射性心肌损伤(radiation-induced myocardial damage, RIMD)的可行性,FAPI PET/CT 显像可以在左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低前无创检测 RIMD,表明 FAPI 作为 PET/CT 显像剂有早期监测 RIMD 的临床潜力^[23],其在心血管疾病中的表现值得在更多相关的前瞻性研究中进一步探索。

(3)动脉粥样硬化。FAPI PET/CT 靶向显像具有检测动脉壁易损斑块的能力。FAP 在动脉粥样硬化中的作用复杂,基于 Monslow 等^[24]在动脉粥样硬化小鼠的薄帽斑块中检测到 FAP 这一结果,Wu 等^[11]通过对 41 例非心血管适应证的患者行 FAPI PET/CT 检查,在患者的 1 177 个动脉节段均检测到 FAPI 或钙化的局灶性动脉摄取,动脉斑块的免疫组织化学检查在薄纤维帽中有明显的 FAP 表达,在厚帽中呈中度 FAP 表达。Lyu 等^[12]在研究 FAPI PET/CT 显像在人类心肌纤维化中的应用及其与临床因素的关系时发现,高 FAPI 摄取与冠状动脉斑块和心血管危险因素的情况相关,FAPI PET/CT 显像可以反映心肌纤维化的进程。上述研究均表明,放射性标记的 FAPIs 具有显像动脉壁中成纤维细胞活化的潜力。

(4)在心肌显像中的潜在应用价值。在心肌显像中,FAPIs 摄取与多种危险因素有关,FAPIs 的摄取可提示潜在的心血管疾病。Siebermair 等^[25]通过单变量线性回归分析发现,FAPI 摄取与冠状动脉疾病、年龄和 LVEF 有关。Wang 等^[26]对行心脏 FAPI PET/CT 显像的 50 例肥厚型心肌病患者及其对照者进行前瞻性研究,发现 FAPI 摄取与 2014 年欧洲心脏病学会指南计算的 5 年心源性猝死风险相关。另外,Kessler 等^[27]采用新建立的参数成纤维细胞活化量(fibroblast activation volume, FAV)描述与临床参数左心室功能的相关性,观察到 FAV 与峰值肌酸激酶水平间有强相关性($r=0.90$, $P<0.01$),并与左心室功能呈负相关($r=-0.69$, $P<0.05$)。上述研究结果表明,心脏 FAP 摄取的代谢强度可以作为临床预后参数,甚至作为预测性生物标志物为临床应用提供更多价值。

表 1 放射性标记的 FAPIs 在主要非恶性病变中临床应用的部分文献

病变种类	年份	作者	文章类型	入组例数	显像剂	主要结果
心肌梗死	2022	Xie 等 ^[8]	论著	28	Al ¹⁸ F-NOTA-FAPI	检测到比心脏 MR 定义的更多受累心肌,且摄取量与心肌损伤和左心室射血分数相关
	2022	Diekmann 等 ^[9]	论著	35	⁶⁸ Ga-FAPI-46	与心脏 MR 定位的局部心肌组织信号不匹配,可预测心室功能障碍的发展
心力衰竭	2023	Song 等 ^[10]	论著	7	⁶⁸ Ga-FAPI	检测到激活的心肌纤维化,有助于制定心力衰竭患者的治疗决策
动脉粥样硬化斑块	2022	Wu 等 ^[11]	论著	41	⁶⁸ Ga-FAPI-04	有助于动脉粥样硬化斑块的进展监测
	2022	Lyu 等 ^[12]	论著	21	Al ¹⁸ F-NOTA-FAPI-04	高 FAPI 摄取与冠状动脉斑块的分布相关
类风湿关节炎	2022	Ge 等 ^[13]	论著	2	Al ¹⁸ F-NOTA-FAPI-04	可补充当前类风湿关节炎的无创诊断参数
骨关节炎	2021	Xu 等 ^[14]	病例报告	1	⁶⁸ Ga-FAPI-04	表明了 FAPI PET/CT 显像在炎症反应中的潜在价值
IgG4 相关性疾病	2020	Schmidkonz 等 ^[15]	论著	27	⁶⁸ Ga-FAPI-04	可区分 IgG4 相关疾病中的炎症反应和纤维化活性
	2021	Luo 等 ^[16]	论著	26	⁶⁸ Ga-FAPI	在检测胰腺、胆管、肝脏和泪腺受累方面的阳性率高于 ¹⁸ F-FDG PET/CT
肾纤维化	2021	周玥等 ^[17]	论著	25	⁶⁸ Ga-FAPI-04	诊断肾纤维化的灵敏度为 88%
	2022	Conen 等 ^[18]	论著	20	⁶⁸ Ga-FAPI-04/46	FAPI PET/CT 的 SUV _{max} 与 GFR 的摄取呈负相关
胆囊炎	2021	Liu 等 ^[19]	病例报告	1	⁶⁸ Ga-FAPI	检测到无症状慢性胆囊炎和退行性骨赘
良性肿瘤	2022	Zhang 等 ^[20]	论著	13	⁶⁸ Ga-FAPI-04	在区分胸膜孤立性纤维瘤与 ¹⁸ F-FDG 摄取低的病变方面具有潜在的应用价值

注:FAPI 为成纤维细胞激活蛋白抑制剂,GFR 为肾小球滤过率,Ig 为免疫球蛋白,NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸

2. 风湿免疫性疾病。(1) 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)。RA 是 1 种由于滑膜关节的持续炎症反应对软骨和骨骼造成永久损伤的慢性自身免疫性疾病。¹⁸F-FDG PET/CT 对 RA 的诊断临床应用是非特异性的^[28],不能有效监测 RA 患者激活的滑膜成纤维细胞 (synovial fibroblasts, SFs)。Ge 等^[13]通过对胶原诱导关节炎小鼠模型和 RA 患者的关节炎关节进行显像,证实了⁶⁸Ga-FAPIs 在关节炎早期表现出高摄取,且摄取水平与临床评分呈正相关 ($r=0.83$, $P<0.001$)。这表明在对 RA 显像方面,FAPI PET/CT 可补充当前的无创诊断参数。另一方面,当前 RA 的治疗集中于对免疫系统的全身抑制,该法可能会损伤患者其他部位,如导致感染和血细胞减少等风险。FAP 的表达作为 RA SFs 激活的特异性标志,有研究报道了在离体 RA 患者滑膜中选择性 FAP 靶向光动力治疗 (FAP targeted photodynamic therapy, FAP-tPDT) 的可行性^[29],表明了 FAP-tPDT 可用于 RA 靶向局部治疗,这也是 FAP 靶向 PET/CT 作为关节炎显像的重要一步。

(2) 骨关节炎。在骨关节炎患者中,Milner 等^[30]证明了骨关节炎患者软骨细胞 FAP 表达水平较高,且通过比较患和不患有骨关节炎患者的胶原蛋白 mRNA 进行了验证,该发现在此后的 FAPI PET/CT 显像中不断得到验证。Xu 等^[14]报道了 1 例⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 显像在前列腺癌伴肩关节炎患者中的作用,认为 FAPI 显像对前列腺癌的肿瘤特异性可能不比¹⁸F-FDG 更高,而患者在肩关节炎部位的显像剂摄取量却高于肿瘤部位。这表明了 FAPI 显像在炎症反应中的潜在价值,同时也降低了其在部分肿瘤中的特异性。

3. 免疫球蛋白 G4 相关性疾病 (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)。IgG4-RD 是 1 种较罕见的由免疫反应介导的慢性炎症反应伴纤维化疾病。影像学检查在 IgG4-RD 诊断、鉴别诊断和评估治疗反应方面具有重要意义^[31],FAPI

PET/CT 可能是评估 IgG4-RD 的潜在显像剂。Schmidkonz 等^[15]对 27 例 IgG4-RD 患者行 FAPI PET/CT 和¹⁸F-FDG PET/CT 联合显像,发现¹⁸F-FDG 信号在组织学上主要与免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G4 细胞共定位,而 FAPI 信号主要与激活的 FAP 有关。Luo 等^[16]评估了⁶⁸Ga-FAPIs 在 IgG4-RD 中的表现,发现在所有患者泪腺、唾液腺、胰腺和肝中的 IgG4-RD 的检测优于¹⁸F-FDG。此外,糖皮质激素治疗是大多数 IgG4-RD 患者的首选标准治疗方法,据报道 IgG4-RD 患者治疗 2 个月后,FAPI PET/CT 发现病变较原病灶明显改善^[32],表明 FAPI PET/CT 在 IgG4-RD 治疗反应监测中具有潜在的应用价值。

4. 肾纤维化。肾纤维化是慢性肾病进展过程中的 1 种病理状态,早期发现和治疗对于延长患者的生存期至关重要。周玥等^[17]探究了 FAPI PET/CT 在评估不同病理分级肾纤维化患者中的价值,SUV_{max} 对肾纤维化的诊断 AUC 为 0.946 7 (95% CI: 0.899 6~0.993 8, $P<0.001$),表明 FAPI PET/CT 的肾 SUV_{max} 对于肾纤维化有较好的诊断效能。Conen 等^[18]比较⁶⁸Ga-FAPI、⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 和⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-酪氨酸 3-奥曲肽 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-Tyr3-octreotate, DOTA-TOC) 3 种显像剂对肾纤维化的无创预测价值,发现只有⁶⁸Ga-FAPI 在肾实质的摄取与肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 呈负相关。⁶⁸Ga-FAPI 在肾纤维化的无创定量评估中有潜在价值,但还需纳入更多样本来探究 FAPI PET/CT 在肾脏疾病中的临床意义。

5. 其他。在一些急性或慢性炎症反应过程中,也有关于 FAPI 相关摄取的报道。Zheng 等^[33]统计了 182 例疑似恶性肿瘤患者的常规影像学、临床信息和病理活组织检查结果,发现 146 例患者为良性病变 ($n=360$),包括炎症反应、外生

骨疣、骨折和肝纤维化。也有研究报道有患者 FAPI PET/CT 图像显示胰腺肿大并伴结节性病变,且胰腺高摄取,因此怀疑恶性病变,后经活组织检查确诊为肿瘤诱发的胰腺炎^[32]。另外,Liu 等^[34]还报道了 FAPI PET/CT 发现的无症状慢性胆囊炎和变性骨赘的病例。

在良性肿瘤中,FAPIs 的摄取多以病例报告的形式广泛报道,如血管瘤、畸胎瘤、纤维瘤等良性肿瘤在人体组织器官中会发生摄取^[20,35-36]。这些报道普遍表明,FAPIs 在良性病变中的摄取参数低于恶性病变相应数据,这为区分人体不同组织器官的良恶性病变提供了依据,同时表明了放射性标记 FAPIs 有望作为广谱炎性反应显像剂用于检测非恶性肿瘤性病变。

三、总结与展望

FAPIs 显像剂的出现为早期识别非恶性病变的组织重塑过程、预测损伤和抗纤维化治疗反应提供了新的可能,也为如炎症反应和纤维化疾病、良性肿瘤等的诊断提供了全新的视角^[37-38]。FAPIs PET/CT 显像可对因慢性炎症反应和纤维化导致的组织重塑类疾病进展情况进行动态观察,其以非侵入性方式检测纤维化重塑,与其他显像方式相比,可更早发现机体异常改变,但在利用 FAPIs PET/CT 区分炎症反应和纤维化疾病并监测患者疾病进展情况方面,还需积累更多的临床经验。

目前,对非恶性病变的 FAPIs PET/CT 研究正处于不断实践的阶段,还需多中心、大样本量以及长期随访结果来证明 FAPIs 显像剂的临床应用价值,相信随着越来越多的研究和核医学技术的不断发展,会有更多的患者从 FAPIs PET/CT 检查中获益。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王玺:论文撰写;韩巍、吕哲昊:论文指导与修改;刘珊、王延:文献查阅与整理;付鹏:论文审阅

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Niedermeyer J, Garin-Chesa P, Kriz M, et al. Expression of the fibroblast activation protein during mouse embryo development [J]. *Int J Dev Biol*, 2001, 45(2): 445-447.
- [3] Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1415-1422. DOI:10.2967/jnumed.118.210443.
- [4] Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1421-1429. DOI:10.2967/jnumed.118.224469.
- [5] 向一立,阮中宝,张俊,等.放射性标记 FAPIs 在肿瘤靶向诊疗中的研究进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(11): 683-688. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200421-00162. Xiang YL, Ruan ZB, Zhang J, et al. Research progress of radiolabeled FAPIs in the tumor targeted diagnosis and therapy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(11): 683-688. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200421-00162.
- [6] Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(11): 3651-3667. DOI:10.1007/s00259-022-05842-5.
- [7] Toms J, Kogler J, Maschauer S, et al. Targeting fibroblast activation protein: radiosynthesis and preclinical evaluation of an ¹⁸F-labeled FAP inhibitor [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(12): 1806-1813. DOI:10.2967/jnumed.120.242958.
- [8] Xie B, Wang J, Xi XY, et al. Fibroblast activation protein imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction; comparison with cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2786-2797. DOI:10.1007/s00259-021-05674-9.
- [9] Diekmann J, Koenig T, Thackeray JT, et al. Cardiac fibroblast activation in patients early after acute myocardial infarction; integration with MR tissue characterization and subsequent functional outcome [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(9): 1415-1423. DOI:10.2967/jnumed.121.263555.
- [10] Song W, Zhang X, He S, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET visualize heart failure: from mechanism to clinic [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(2): 475-485. DOI:10.1007/s00259-022-05994-4.
- [11] Wu M, Ning J, Li J, et al. Feasibility of *in vivo* imaging of fibroblast activation protein in human arterial walls [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 948-951. DOI:10.2967/jnumed.121.262863.
- [12] Lyu Z, Han W, Zhao H, et al. A clinical study on relationship between visualization of cardiac fibroblast activation protein activity by Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 positron emission tomography and cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 921724. DOI:10.3389/fcvm.2022.921724.
- [13] Ge L, Fu Z, Wei Y, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [¹⁸F]AIF-NOTA-FAPI-04 for PET imaging of rheumatoid arthritis [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12): 4025-4036. DOI:10.1007/s00259-022-05836-3.
- [14] Xu T, Zhao Y, Ding H, et al. [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in a case of prostate cancer with shoulder arthritis [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(4): 1254-1255. DOI:10.1007/s00259-020-05028-x.
- [15] Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A, et al. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1485-1491. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217408.
- [16] Luo Y, Pan Q, Yang H, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with ⁶⁸Ga-FAPI for imaging IgG4-related disease: comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 266-271. DOI:10.2967/jnumed.120.244723.
- [17] 周玥,黄越熙,黄奕琳,等. ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 在评估肾纤维化疾病中的应用价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 727-731. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210926-00338. Zhou Y, Huang YX, Huang YL, et al. Application value of ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in evaluating renal fibrosis disease [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(12): 727-731. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210926-00338.
- [18] Conen P, Pennetta F, Dendl K, et al. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI uptake correlates with the state of chronic kidney disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3365-3372. DOI:10.1007/s00259-021-05660-1.
- [19] Liu H, Chen Z, Yang X, et al. Increased ⁶⁸Ga-FAPI uptake in chronic cholecystitis and degenerative osteophyte [J]. *Clin Nucl Med*,

- 2021, 46(7): 601-602. DOI:10.1097/RLU.0000000000003621.
- [20] Zhang A, Meng X, Zhou X, et al. The ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT for the differential diagnosis of solitary fibroma of pleura from other chest disease with low uptake of ^{18}F -FDG [J]. Nucl Med Commun, 2022, 43(8): 908-915. DOI:10.1097/MNM.00000-0000001579.
- [21] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ^{68}Ga -labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. J Nucl Med, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI:10.2967/jnumed.119.226993.
- [22] Wang G, Yang Q, Wu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity in pressure overload heart failure using [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2): 465-474. DOI:10.1007/s00259-022-05984-6.
- [23] Wei Y, Sun Y, Liu J, et al. Early detection of radiation-induced myocardial damage by [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI-04 PET/CT imaging [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2): 453-464. DOI:10.1007/s00259-022-05962-y.
- [24] Monslow J, Todd L, Chojnowski JE, et al. Fibroblast activation protein regulates lesion burden and the fibroinflammatory response in Apoe-deficient mice in a sexually dimorphic manner[J]. Am J Pathol, 2020, 190(5): 1118-1136. DOI:10.1016/j.ajpath.2020.01.004.
- [25] Siebermair J, Köhler MI, Kupusovic J, et al. Cardiac fibroblast activation detected by Ga-68 FAPI PET imaging as a potential novel biomarker of cardiac injury/remodeling[J]. J Nucl Cardiol, 2021, 28(3): 812-821. DOI:10.1007/s12350-020-02307-w.
- [26] Wang L, Wang Y, Wang J, et al. Myocardial activity at ^{18}F -FAPI PET/CT and risk for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Radiology, 2023, 306(2): e221052. DOI:10.1148/radiol.221052.
- [27] Kessler L, Kupusovic J, Ferdinandus J, et al. Visualization of fibroblast activation after myocardial infarction using ^{68}Ga -FAPI PET [J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(10): 807-813. DOI:10.1097/RLU.0000000000003745.
- [28] Taimen K, Salomäki SP, Hohenthal U, et al. The Clinical impact of using ^{18}F -FDG-PET/CT in the diagnosis of suspected vasculitis: the effect of dose and timing of glucocorticoid treatment[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2019, 2019: 9157637. DOI:10.1155/2019/9157637.
- [29] Dorst DN, Rijpkema M, Buitinga M, et al. Targeting of fibroblast activation protein in rheumatoid arthritis patients: imaging and *ex vivo* photodynamic therapy[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(7): 2999-3009. DOI:10.1093/rheumatology/keab664.
- [30] Milner JM, Kevorkian L, Young DA, et al. Fibroblast activation protein alpha is expressed by chondrocytes following a pro-inflammatory stimulus and is elevated in osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(1): R23. DOI:10.1186/ar1877.
- [31] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-related disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(1): 7-19. DOI:10.1002/art.41120.
- [32] Luo Y, Pan Q, Zhang W. IgG4-related disease revealed by ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12): 2625-2626. DOI:10.1007/s00259-019-04478-2.
- [33] Zheng S, Lin R, Chen S, et al. Characterization of the benign lesions with increased ^{68}Ga -FAPI-04 uptake in PET/CT [J]. Ann Nucl Med, 2021, 35(12): 1312-1320. DOI:10.1007/s12149-021-01673-w.
- [34] Luo Y, Pan Q, Zhang W, et al. Intense FAPI uptake in inflammation may mask the tumor activity of pancreatic cancer in ^{68}Ga -FAPI PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(4): 310-311. DOI:10.1097/RLU.0000000000002914.
- [35] Peng D, Wu J, Zhang T, et al. Increased ^{68}Ga -FAPI uptake by mediastinal benign teratoma on ^{68}Ga -FAPI PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(5): 437-438. DOI:10.1097/RLU.0000000000004012.
- [36] Liu H, Wang Y, Zhang W, et al. Elevated ^{68}Ga -FAPI activity in splenic hemangioma and pneumonia [J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(8): 694-696. DOI:10.1097/RLU.0000000000003638.
- [37] 兰晓莉. FAPI:构建核医学肿瘤诊疗一体化的新篇章[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 321-324. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118.
Lan XL. FAPI will build a new chapter for radiotheranostics in oncology [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 321-324. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118.
- [38] 徐葵,李崇俊,何勇.成纤维细胞激活蛋白靶向分子探针在非肿瘤性疾病中的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(8): 508-512. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220422-00125.
Xu K, Li CJ, He Y. Development of fibroblast activation protein-targeted molecular probes in non-neoplastic diseases [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(8): 508-512. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220422-00125.

(收稿日期:2022-10-09)

核素显像在神经母细胞瘤中的临床应用及进展

胡闻竹 覃春霞 兰晓莉

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、湖北省分子影像重点实验室,武汉 430022

通信作者:兰晓莉, Email: hzslxl@163.com

【摘要】神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体瘤,不同分期的预后差异较大,而其危险度分期系统完全基于影像学判断。核素显像在多种肿瘤的诊断和分期中发挥着重要作用,对神经母细胞瘤的早期诊断及分期也具有重要意义。目前用于神经母细胞瘤的显像剂主要包括儿茶酚胺受体类、