

FAP 显像定量评估心肌梗死后纤维化及 KYA1797K 治疗的分子机制研究

王施雅¹ 罗波² 姚奕伟³ 罗瑞¹ 张露露¹ 陈文³ 沈灿¹ 王峰¹

¹南京医科大学附属南京医院、南京市第一医院核医学科, 南京 210006; ²中国药科大学多靶标天然药物重点实验室, 南京 211198; ³南京医科大学附属南京医院、南京市第一医院心胸血管外科, 南京 210006

通信作者: 王峰, Email: fengwangcn@hotmail.com

【摘要】 目的 利用⁶⁸Ga-成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAP)-04 PET/CT 动态观察心肌梗死 (MI) 后纤维化, 探讨 Wnt/ β -catenin 特异性抑制剂 KYA1797K 在抑制 MI 后纤维化治疗中的价值。**方法** 该研究采用随机分组的成组设计。合成⁶⁸Ga-FAP-04, 建立小鼠 MI 模型 ($n=20$), 模型成功后采用简单随机抽样法分为 4 组 (每组 5 只): MI 组 (注射溶剂对照)、MI+KYA1797K 低剂量组 (每天按体质量注射 5 mg/kg)、MI+KYA1797K 中剂量组 (每天按体质量注射 10 mg/kg) 及 MI+KYA1797K 高剂量组 (每天按体质量注射 15 mg/kg), 另取 5 只小鼠为假手术组 (注射溶剂对照)。分别行⁶⁸Ga-FAP-04 microPET/CT 显像和超声心动图检查, 动态监测 KYA1797K 对 MI 后心功能的影响。采用组织病理学方法分析 KYA1797K 对 MI 相关蛋白表达的调控作用及组织修复效果。采用单因素方差分析及最小显著差异 t 检验分析数据。**结果** ⁶⁸Ga-FAP-04 标记产率为 (89.0 $\pm$ 5.0)%, 放化纯>99%。治疗后第 14 天, ⁶⁸Ga-FAP-04 摄取值达到峰值, Sham 组、MI 组、MI+KYA1797K 低、中和高剂量组的 SUV_{max} 分别为 0.94 $\pm$ 0.17、2.38 $\pm$ 0.55、2.00 $\pm$ 0.42、1.30 $\pm$ 0.20、1.14 $\pm$ 0.23 ($F=15.63, P<0.001$), MI+KYA1797K 低剂量组和中剂量组差异有统计学意义 ($t=3.38, P=0.010$), 而 MI+KYA1797K 中剂量组和高剂量组差异无统计学意义 ($t=1.19, P=0.270$)。药物治疗后, 左心室射血分数 (LVEF) 和左心室缩短分数 (LVFS) 均显著改善 (F 值: 50.63、29.93, 均 $P<0.001$)。相比 MI 组, KYA1797K 治疗组的 β -catenin 和成纤维细胞激活蛋白 (FAP) 表达均明显降低, β -catenin 在梗死区域的阳性信号减弱, 纤维化区域明显缩小。**结论** KYA1797K 对 MI 后纤维化表现出较好的抑制效应, 其抗心肌纤维化作用可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路介导。⁶⁸Ga-FAP-04 PET/CT 可有效监测小鼠心肌纤维化水平, 为评估 KYA1797K 抑制纤维化效应提供了可视化工具。

【关键词】 心肌梗死; 纤维化; 喹啉类; 正电子发射断层显像术; 小鼠; 噻唑烷类; KYA1797K; ⁶⁸Ga-FAP

基金项目: 江苏省医学重点学科建设单位 (JSDW202247)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250910-00320

Quantification of post-myocardial infarction fibrosis using FAP imaging and the therapeutic mechanism of KYA1797K

Wang Shiya¹, Luo Bo², Yao Yiwei³, Luo Rui¹, Zhang Lulu¹, Chen Wen³, Shen Can¹, Wang Feng¹

¹Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China; ²State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; ³Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: Wang Feng, Email: fengwangcn@hotmail.com

【Abstract】 Objective To utilize ⁶⁸Ga-fibroblast activation protein inhibitor (FAP)-04 PET/CT for dynamic observation of myocardial infarction (MI)-induced fibrosis, and to explore the therapeutic value of the Wnt/ β -catenin-specific inhibitor KYA1797K in inhibiting post-infarction myocardial fibrosis. **Methods** This study was a randomized, parallel-group design. ⁶⁸Ga-FAP-04 was synthesized, and MI models were established in C57BL/6 mice ($n=20$). Following successful modeling, MI mice were divided into four groups ($n=5$ per group) using a simple random sampling method: MI group (solvent control), MI+KYA1797K low-dose group (5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹), MI+KYA1797K medium-dose group (10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹), and MI+KYA1797K high-dose group (15 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹). Additional 5 mice were assigned to the sham surgery group (solvent control). ⁶⁸Ga-FAP-04 microPET/CT imaging and echocardiography were performed

to dynamically monitor the effects of KYA1797K on post-infarction cardiac function. Histopathological methods were used to analyze the regulation of KYA1797K on MI-related protein expression and tissue repair effects. Data were statistically analyzed using one-way analysis of variance and the least significant difference (LSD) *t*-test. **Results** The labeling yield of ^{68}Ga -FAPI-04 was $(89.0\pm 5.0)\%$, with the radiochemical purity $>99\%$. On day 14 post-treatment, ^{68}Ga -FAPI-04 uptake reached peak, with the SUV_{max} for Sham group, MI group, MI+KYA1797K low-dose group, medium-dose group, and high-dose group of 0.94 ± 0.17 , 2.38 ± 0.55 , 2.00 ± 0.42 , 1.30 ± 0.20 and 1.14 ± 0.23 , respectively ($F=15.63$, $P<0.001$). The uptake difference between the MI+KYA1797K low-dose group and medium-dose group was statistically significant ($t=3.38$, $P=0.010$), while there was no significant difference between MI+KYA1797K medium-dose group and high-dose group ($t=1.19$, $P=0.270$). Following drug treatment, both left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) showed significant improvement (F values: 50.63, 29.93, both $P<0.001$). Compared to the MI group, the expressions of β -catenin and fibroblast activation protein (FAP) in the KYA1797K group were reduced, the β -catenin positive signals of the infarct area in the KYA1797K group were markedly attenuated, and the fibrotic areas in the KYA1797K group were significantly reduced. **Conclusions** KYA1797K exhibits a pronounced inhibitory effect on MI fibrosis, with its anti-fibrotic action potentially mediated through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT can effectively monitor fibrosis levels in mouse cardiac diseases, providing a visualization tool for evaluating the inhibitory effect of KYA1797K on fibrosis.

【Key words】 Myocardial infarction; Fibrosis; Quinolines; Positron-emission tomography; Mice; Thiazolidines; KYA1797K; ^{68}Ga -FAPI

Fund program: Jiangsu Provincial Medical Key Discipline Cultivation Unit (JSDW202247)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250910-00320

心血管疾病仍是重要的健康威胁^[1]。心肌缺血和心肌梗死(myocardial infarction, MI)引发局部炎症反应,激活心肌成纤维细胞,导致心肌过度纤维化,引发心力衰竭和室壁瘤等严重后果^[2]。因此,监测 MI 后纤维化对评估预后和调整治疗至关重要。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种膜结合型丝氨酸蛋白酶,在肿瘤及 MI 后纤维化中表达显著上调^[3-4]。FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)可特异性靶向 FAP,被广泛应用于肿瘤治疗^[5]。近年来, ^{68}Ga -FAPI PET 显像已成功用于 MI 后纤维化的早期评估^[6-7],可准确识别其程度和范围^[8-9]。

Wnt/ β -catenin 信号通路的激活是心脏纤维化发生的关键因素^[10-11]。心肌缺血期 Wnt 表达显著增加,促进 β -catenin 转移至细胞核,诱导基因转录,推动成纤维细胞增殖和分化^[11-13]。KYA1797K 作为一种小分子化合物,可抑制 β -catenin 信号通路^[14]。本研究通过 ^{68}Ga -FAPI PET 显像定量监测 MI 后心肌纤维化,探讨 KYA1797K 对其抑制效应及机制。

材料与方法

一、实验仪器与材料

1. 试剂与仪器。KYA1797K 购自美国 MedChem-Express 公司;FAPI-04 购自美国 ABX 公司; ^{18}F -FDG 购自森科(南京)医药技术有限公司;FAP、 β -catenin 抗体购自英国 Abcam 公司;山羊抗兔二抗、牛血清白蛋白(bovine albumin, BSA)、组织自发荧光淬灭剂及封片剂、4', 6-二脒基-2-苯基吡啶(4', 6-dia-

midino-2-phenylindole, DAPI) 染色试剂、Masson 染液套装、HE 染液均购自武汉塞维尔生物科技有限公司。主要仪器有正置荧光显微镜(日本尼康公司)、iQS-TS 全自动标记模块和 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器(德国 ITC 公司)、microPET/CT 仪(Inveon, 德国 Siemens 公司)、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(LC-20AT, 日本岛津公司)、Vevo 2100 超声仪(加拿大 VisualSonics 公司)。

2. 实验动物。雄性 C57BL/6 小鼠 30 只,8 周龄,体质量 20~25 g,均由杭州子源实验动物科技有限公司提供[许可证号:SCXK(浙)2019-0004]。小鼠于无特殊病原体级环境中饲养。本研究采用随机分组的成组设计,动物实验经南京医科大学附属南京医院实验动物伦理委员会批准(审批号:DWSY-25090722)。

二、实验方法

1. ^{68}Ga -FAPI-04 的制备和质量控制。安装 iQS-TS 自动化模块配套管路,将 FAPI 前体注入反应瓶,连接 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器,执行自动化模块生产协议制备 ^{68}Ga -FAPI-04。目测产物澄清度,测定 pH 值,经 HPLC 检测放化纯。

2. MI 小鼠模型建立与分组。通过体积分数 2%异氟烷麻醉小鼠后暴露心脏,在左心耳下缘 1~2 mm 处结扎左前降支冠状动脉,利用 ^{18}F -FDG PET/CT 和超声心动图确认模型的成功建立。将 KYA1797K 溶解于溶剂混合物(按体积分数 10%二甲基亚砜、40% 聚乙二醇 300、5% Tween-80、45%生

理盐水),制成不同浓度(1、2 和 3 mg/ml)溶液。小鼠采用简单随机抽样法分为 6 组,每组 5 只:对照组(正常小鼠)、假手术组(注射溶剂对照)、MI 组(注射溶剂对照)、MI+KYA1797K 低剂量组(每天按体质量注射 5 mg/kg)、中剂量组(每天按体质量注射 10 mg/kg)和高剂量组(每天按体质量注射 15 mg/kg)。各组分别在造模后第 1 天腹腔注射 100 μ l 溶剂或 KYA1797K 溶液,持续 28 d。

3. MicroPET/CT 显像。小鼠在造模后第 1、7、14、28 天经尾静脉注射 3.7 MBq ^{68}Ga -FAPI-04, 60 min 后行 microPET/CT 显像。图像重建后,勾画 ROI,获得每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。MI 造模后第 7 天使用 microPET/CT 对小鼠进行 ^{18}F -FDG 显像,注射 3.7 MBq ^{18}F -FDG,60 min 后进行扫描,获得 %ID/g。

4. 超声心动图。小鼠使用体积分数 1.5%~2.0% 异氟烷吸入麻醉,采用 M 型超声心动图技术对小鼠心脏功能定量评估。通过自动分析计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)和左心室舒张末期径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)评估心脏泵血效率和收缩功能。

5. 病理学检测。取假手术组、MI 组及 MI+KYA1797K 中剂量组小鼠心脏石蜡包埋组织,连续切片后分别进行 HE 染色、Masson 染色及免疫组织化学染色。染色后经脱水、透明、中性树胶封片,在显微镜下进行图像采集与分析。

6. 免疫荧光染色。切片脱蜡后进行抗原修复,冷却并置于 PBS 中洗涤 3 次。用 BSA 封闭 30 min,滴加一抗在 4 $^{\circ}\text{C}$ 温育过夜;第 2 天,PBS 洗涤后加二抗避光于室温下温育 50 min;最后,加入 DAPI 染色 10 min。使用抗荧光淬灭封片剂封片,并在荧光显微镜下采集图像。

7. 统计学处理。采用 GraphPad Prism 9 软件分析数据,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用最小显著差异 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. ^{68}Ga -FAPI-04 的制备及质量控制。 ^{68}Ga -FAPI-04 标记用时 15 min,产物为无色澄清溶液,标记产

率为 $(89.0\pm 5.0)\%$,放化纯 $>99\%$;在 PBS 和胎牛血清中 37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 4 h 后,放化纯仍 $>99\%$,未见明显游离 ^{68}Ga 放射性峰。

2. MI 模型构建。小鼠造模后第 7 天,MI 组小鼠 MI 部位 ^{18}F -FDG 摄取明显降低(图 1A),而 ^{68}Ga -FAPI-04 摄取则增加(图 1B)。HE 染色显示 MI 区的心肌纤维结构破坏,横纹消失,嗜酸性增强,细胞核消失或固缩,伴中性粒细胞浸润。造模后第 28 天,选取假手术组与 MI 组各 3 只小鼠,超声心动图评估 LVEF 及 LVEDD,结果显示 2 组小鼠 LVEF 分别为 $(62.35\pm 0.93)\%$ 、 $(39.03\pm 1.15)\%$,差异有统计学意义($t=22.36, P<0.001$);LVEDD 分别为 (3.98 ± 0.07) 、 (4.82 ± 0.13) mm,差异亦有统计学意义($t=-10.05, P<0.001$)。

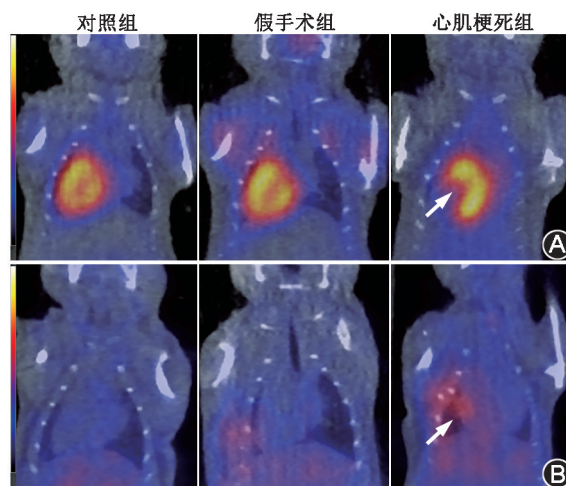


图 1 不同组 C57BL/6 小鼠 microPET/CT 显像图 A. 注射 ^{18}F -FDG 后 1 h,心肌梗死组小鼠心肌梗死部位 ^{18}F -FDG 摄取明显降低(箭头示);B. 注射 ^{68}Ga -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 后 1 h,对照组及假手术组小鼠心脏未见 ^{68}Ga -FAPI-04 明显摄取增加, SUV_{max} 为 0.9,心肌梗死组小鼠心肌梗死部位 ^{68}Ga -FAPI-04 摄取明显增加(箭头示), SUV_{max} 为 1.4

3. KYA1797K 疗效及 microPET/CT 显像评估。MI 小鼠治疗第 14 天, ^{68}Ga -FAPI-04 摄取值达到峰值。假手术组、MI 组、MI+KYA1797K 低、中和高剂量组的 SUV_{max} 分别为 0.94 ± 0.17 、 2.38 ± 0.55 、 2.00 ± 0.42 、 1.30 ± 0.20 、 1.14 ± 0.23 ($F=15.63, P<0.001$);进一步分析显示, MI+KYA1797K 低剂量组和中剂量组差异有统计学意义($t=3.38, P=0.010$),而中剂量组和高剂量组差异无统计学意义($t=1.19, P=0.270$)(图 2)。造模后第 28 天,MI 组小鼠的 LVEF 和 LVFS 均显著降低,表明心脏功能受损;KYA1797K 治疗后,LVEF 和 LVFS 均有所恢复(F 值:50.63、29.93,均 $P<0.001$;

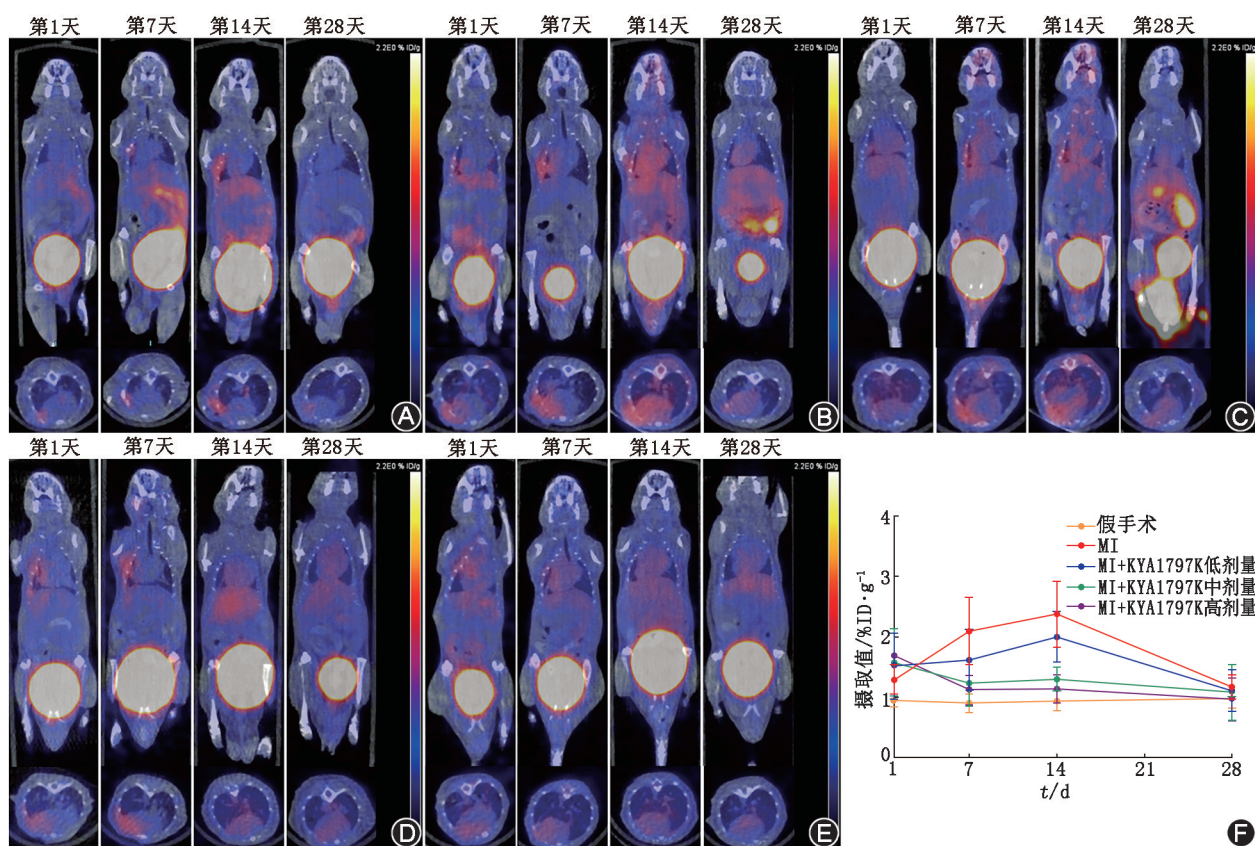


图2 不同组 C57BL/6 小鼠不同时间点的 ^{68}Ga -成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAPi)-04 microPET/CT 显像图及 ^{68}Ga -FAPi-04 摄取曲线图 A.假手术组(注射溶剂对照);B.心肌梗死(MI)组(注射溶剂对照);C. MI+KYA1797K 低剂量组(每天按体质量注射 5 mg/kg);D. MI+KYA1797K 中剂量组(每天按体质量注射 10 mg/kg);E. MI+KYA1797K 高剂量组(每天按体质量注射 15 mg/kg);F.不同组别第 1、7、14、28 天 ^{68}Ga -FAPi-04 摄取曲线图,可见药物治疗后 ^{68}Ga -FAPi-04 的摄取显著降低,且 MI 组在治疗后的第 14 天达到峰值。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率

图 3)。上述结果表明,KYA1797K 中剂量效果最佳,因此后续治疗分为假手术组、MI 组和 MI+KYA1797K 中剂量组。

4. KYA1797K 对 MI 相关蛋白表达的影响及治疗效果。免疫荧光染色显示,与假手术组相比,MI 组中 FAP 和 β -catenin 的表达升高,KYA1797K 治疗组中两者表达均降低(图 4A,4B);免疫组织化学检查显示,MI 区域 β -catenin 阳性信号强,KYA1797K 治疗组较 MI 组减弱(图 4C);Masson 染色显示,KYA1797K 治疗组较 MI 组纤维化区域缩小(图 4D),提示药物具有抗心肌纤维化作用。

讨 论

近 5 年来,FAP 显像成为国内外研究热点。FAP 在肿瘤进展与组织重塑中发挥关键作用,而 FAPI 通过特异性结合 FAP,已成为重要的癌症诊疗工具^[15]。在心脏领域,FAPI 显像能够可视化心肌纤维化,反映组织重构动态过程^[16-17]。本研究通过 ^{68}Ga -FAPI 显像探讨 MI 后纤维化演变,探索心肌重

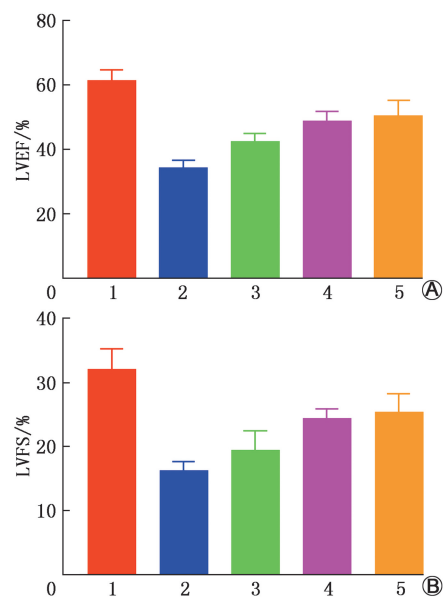


图3 不同组 C57BL/6 小鼠造模后第 28 天的左心室射血分数(LVEF;3A)和左心室缩短分数(LVFS;3B) 1~5 分别为假手术组、MI 组、MI+KYA1797K 低剂量组、中剂量组、高剂量组,KYA1797K 治疗组(低剂量组、中剂量组和高剂量组)较 MI 组小鼠的 LVEF 和 LVFS 均有所恢复

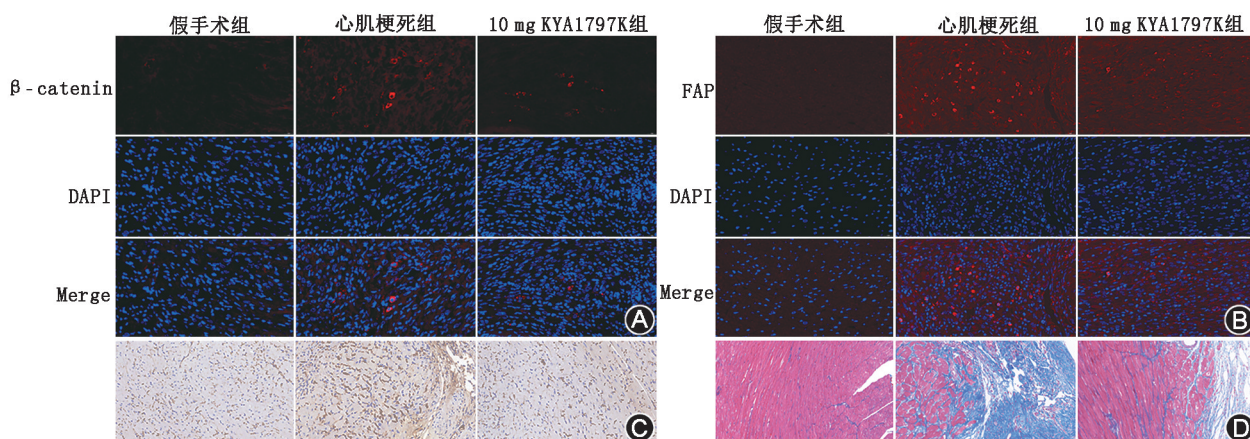


图4 不同组 C57BL/6 小鼠免疫荧光显像图及免疫组织化学检查图 A.免疫荧光示 β -catenin 表达情况($\times 75$),蓝色为 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)标记的细胞核,红色为 β -catenin, Merge 为融合图;B.免疫荧光示成纤维细胞激活蛋白(FAP)表达情况($\times 75$),蓝色为 DAPI 标记的细胞核,红色为 FAP, Merge 为融合图;C.免疫组织化学[链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(SP) $\times 40$]示 KYA1797K 治疗组 β -catenin 的表达低于心肌梗死组;D. Masson 染色($\times 40$)示 KYA1797K 治疗组纤维化面积小于心肌梗死组

塑的分子机制。MI 后,纤维化破坏心肌结构,改变其弹性和顺应性,促进心肌重塑,导致心功能恶化,是引发严重心脏事件的重要病理基础。本研究发现,MI 小鼠在治疗后第 14 天为纤维化进展的关键时间窗。MI 组 ^{68}Ga -FAP-04 摄取在第 1、7、14 天呈连续上升趋势,至第 14 天达到高峰,反映了病灶活性的动态变化;此时,MI 组与 KYA1797K 中、高剂量组的摄取值差异最显著, SUV_{max} 分别为 2.38 ± 0.55 、 1.30 ± 0.20 和 1.14 ± 0.23 。组织病理分析显示,纤维化程度与 ^{68}Ga -FAP-04 摄取高度一致,提示分子影像指标与组织学结果相关,为心肌纤维化评估和干预策略的制定提供了支持。由此推测,药物干预抑制心肌纤维化,可能减少甚至逆转心肌重塑,从而改善心肌缺血的预后和转归。

Wnt/ β -catenin 信号通路在多种器官的纤维化过程中发挥关键作用^[18-19],也是心肌纤维化治疗的潜在靶点。KYA1797K 作为靶向该通路的小分子化合物,可促进 β -catenin 降解,抑制通路活性,维持线粒体稳态,抑制细胞衰老,并延缓肾脏纤维化进程^[14]。在心脏领域,下调 Wnt/ β -catenin 信号通路可逆转舒尼替尼诱导的心脏纤维化和氧化应激^[20]。在肝脏领域,Wnt/ β -catenin 信号通路与肝纤维化的发病机制密切相关^[21],该通路抑制剂有明显的抗纤维化作用^[22]。此外,Wnt/ β -catenin 信号转导在调节肺部驻留间充质干细胞向肌成纤维细胞的分化中亦发挥关键作用^[23]。

目前,KYA1797K 在肾脏纤维化中的疗效已受到关注,但鲜有其直接针对心肌纤维化的研究。本研究将 KYA1797K 应用于 MI 模型,结果显示其可

显著降低 MI 区域的显像剂摄取,减轻心肌纤维化。比较不同剂量 KYA1797K 的治疗效果,发现中剂量(每天按体质量注射 10 mg/kg)为最佳治疗剂量。心脏超声表明,KYA1797K 能提高 LVEF 和 LVFS,改善心肌收缩功能。组织学和分子检测进一步证实,KYA1797K 显著抑制 MI 后 FAP 与 β -catenin 等关键纤维化标志物的表达,可能通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,减缓心肌成纤维细胞活化和胶原沉积过程,从而减轻心肌重塑。

本研究初步支持 KYA1797K 在心肌纤维化干预中的应用价值,但存在一定局限性。首先,研究集中在 MI 后早期阶段,长期治疗效果及对慢性阶段的影响尚不明确;其次,药物的安全性和临床适用性需通过系统的临床前研究与临床试验进一步验证。综上,心肌纤维化是动态过程,自 MI 后第 1 天起逐渐发展,至第 14 天到达高峰。 ^{68}Ga -FAP-04 PET/CT 可用于探测心肌纤维化,KYA1797K 可能成为有前景的 MI 后心脏纤维化的治疗策略,但其具体机制和临床可行性有待后续深入探讨。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王施雅:研究实施、论文撰写;罗波、姚奕伟、罗瑞:数据采集与分析;张露露、陈文、沈灿:统计学分析;王峰:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 谢赛阳,邓伟,唐其柱.线粒体代谢微环境与心肌纤维化的研究进展[J].中华心血管病杂志, 2024, 52(4): 425-429. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231008-00247.
- Xie SY, Deng W, Tang QZ. Research progress on mitochondrial metabolic microenvironment and cardiac fibrosis [J]. Chin J Cardiovasc Dis, 2024, 52(4): 425-429. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231008-

- 00247.
- [2] Hu Y, Jiang H, Xu Y, et al. Stomatin-like protein 2 deficiency exacerbates adverse cardiac remodeling [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 63. DOI:10.1038/s41420-023-01350-z.
- [3] 王国坤,杨亲亲,曾振宇,等. FAPI 分子影像在心脏压力超负荷-卸负荷过程中应用的动物实验研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(11): 655-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240605-00193.
- Wang GK, Yang QQ, Zeng ZY, et al. Animal experimental study of FAPI molecular imaging in cardiac pressure overload-unloading process[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(11): 655-660. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240605-00193.
- [4] Li K, Liu W, Yu H, et al. ^{68}Ga -FAPI PET imaging monitors response to combined TGF- β R inhibition and immunotherapy in metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(4): e170490. DOI:10.1172/JCI170490.
- [5] Kiani M, Jökar S, Hassanzadeh L, et al. Recent clinical implications of FAPI: imaging and therapy[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(11): e538-e556. DOI:10.1097/RLU.0000000000005348.
- [6] Mori Y, Dendl K, Cardinale J, et al. FAPI PET: fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease[J]. *Radiology*, 2023, 306(2): e220749. DOI:10.1148/radiol.220749.
- [7] 何作祥. 推进核医学在心肌纤维化和炎症反应中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(11): 641-643. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240923-00331.
- He ZX. Promotion of radionuclide imaging in the evaluation of myocardial fibrosis and inflammation [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(11): 641-643. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240923-00331.
- [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] 尹凤,赵军. FAPI PET 新视角:在心血管疾病中的应用进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(11): 693-696. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240303-00084.
- Yin F, Zhao J. New perspectives on FAPI PET: advances in cardiovascular disease[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(11): 693-696. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240303-00084.
- [10] Balatskyi VV, Sowka A, Dobrzyn P, et al. WNT/ β -catenin pathway is a key regulator of cardiac function and energetic metabolism [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2023, 237(3): e13912. DOI: 10.1111/apha.13912.
- [11] Li T, Xiong X, Wang Y, et al. Neuroepithelial cell-transforming 1 promotes cardiac fibrosis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *iScience*, 2023, 26(10): 107888. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107888.
- [12] Zhang Z, Qi J, Fan X, et al. XAV939 improves the prognosis of myocardial infarction by blocking the Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(2): 605-615. DOI:10.1007/s12010-023-04485-y.
- [13] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 78. DOI:10.1038/s41392-022-00925-z.
- [14] Zhu M, Ling X, Zhou S, et al. KYA1797K, a novel small molecule destabilizing β -catenin, is superior to ICG-001 in protecting against kidney aging[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2022, 8(5): 408-423. DOI:10.1159/000526139.
- [15] Taddio MF, Doshi S, Masri M, et al. Evaluating [^{225}Ac]Ac-FAPI-46 for the treatment of soft-tissue sarcoma in mice[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(13): 4026-4037. DOI:10.1007/s00259-024-06809-4.
- [16] Luo R, Zhao Z, Zhang C, et al. Evaluation of myocardial fibrosis and wall motion abnormality with ^{68}Ga -FAPI PET/MR in coronary heart disease [J]. *EJNMMI Res*, 2025, 15(1): 89. DOI: 10.1186/s13550-025-01246-2.
- [17] 韩佳莉,李莉,武萍,等. FAPI 核素显像在心血管疾病中的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(4): 244-248. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221205-00364.
- Han JL, Li L, Wu P, et al. Research progress of FAPI radionuclide imaging in cardiovascular diseases[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(4): 244-248. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221205-00364.
- [18] Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 12. DOI:10.1038/s41392-023-01688-x.
- [19] Janbandhu V, Tallapragada V, Patrick R, et al. Hif-1 α suppresses ROS-induced proliferation of cardiac fibroblasts following myocardial infarction[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(2): 281-297. DOI:10.1016/j.stem.2021.10.009.
- [20] Mohamad HE, Askar ME, Shaheen MA, et al. Sacubitril/valsartan alleviates sunitinib-induced cardiac fibrosis and oxidative stress via improving TXNIP/TRX system and downregulation of NF- κ B/Wnt/ β -catenin/SOX9 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111963. DOI:10.1016/j.intimp.2024.111963.
- [21] Carson MD, Nejak-Bowen K. Wnt/ β -catenin signaling in liver pathobiology[J]. *Annu Rev Pathol*, 2025, 20(1): 59-86. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-111523-023535.
- [22] Somanader D, Zhao P, Widdop RE, et al. The involvement of the Wnt/ β -catenin signaling cascade in fibrosis progression and its therapeutic targeting by relaxin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116130. DOI:10.1016/j.bcp.2024.116130.
- [23] Wang J, Li K, Hao D, et al. Pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(10): e744. DOI:10.1002/mco2.744.

(收稿日期:2025-09-10)