

推进核医学在心肌纤维化和炎症反应中的应用

何作祥

清华大学附属北京清华长庚医院核医学科, 北京 102218

Email: zuoxianghe@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240923-00331

Promotion of radionuclide imaging in the evaluation of myocardial fibrosis and inflammation

He Zuoxiang

Department of Nuclear Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Email: zuoxianghe@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240923-00331

炎症反应和纤维化广泛存在于心血管疾病进程中,二者可互为因果,又常相伴发生。因此,精准评估和(或)干预炎症反应和纤维化,对心血管疾病的诊治具有重要的意义。然而,无论是炎症反应还是纤维化,其精准诊断都面临巨大的挑战。理论上,二者都需要活组织检查(简称活检)病理确诊,但活检有创,不宜反复实施,而局部组织无法反映组织或器官的全局。血液学检测则因机体整体和局部病变的不一致而应用价值有限。近年来,无创影像学技术在该领域有了长足的进步,特别是以心脏磁共振多参数成像为代表的影像学方法,已在很大程度上满足了心血管疾病诊断的临床需求^[1-3]。但本质上,目前的磁共振成像序列还是间接显示炎症反应和纤维化,缺乏足够的特异性。因此,靶向炎症反应和纤维化关键病理进程的特异性成像技术仍是临床所期盼。

以巨噬细胞和成纤维细胞为代表的多种免疫相关细胞在炎症反应和纤维化的演进中发挥核心作用。利用放射性核素标记靶向上述细胞关键靶标而形成的系列探针已经或有望将炎症反应和纤维化的精准无创成像有力向前推进。

一、心血管纤维化放射性核素显像进展

成纤维细胞活化是纤维化进程的核心环节,提示了纤维化的早期性、活动性和可逆性。近年来,靶向成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activating protein, FAP)的放射性核素标记探针在心血管疾病研究领域颇为活跃,其中以 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)类探针的研究居多。Varasteh 等^[4]首先报道了⁶⁸Ga-FAPI-04 用于急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)动物模型的心肌梗死后成纤维细胞活化

的体内成像。该研究显示活化成纤维细胞的无创影像学检查可能具有重要的诊断和预后价值,有助于心肌梗死后患者的临床管理。此外,国内外的一些研究也报道了 FAPI 显像在免疫检查点抑制剂相关心肌炎、结节病等疾病中的应用^[5-6]。

我国学者在心血管 FAPI 显像领域的研究工作处于国际前沿,发表了较多的研究报道^[7-13]。北京朝阳医院团队在国际上较早开展了 AMI 后 FAPI 显像研究,发现 FAPI 显像较心脏磁共振多序列成像检测的心肌损伤范围大,并且梗死急性期心肌 FAPI 摄取的强度能够预测左心室不良重塑^[7]。之后,该团队又陆续报道了 FAPI 显像在多种心血管疾病中的原创性研究工作,包括肥厚型心肌病^[9]、高血压^[10]、慢性血栓栓塞性肺动脉高压^[11]和心房颤动^[12]等。这些研究进一步拓展了 FAPI 显像的应用范围,并且一致表明 FAPI 显像可以较现有影像技术更早检测心肌异常。该团队最新的一项研究创新性地将⁹⁹Tc^m 标记 FAPI 应用于 AMI 患者,为 FAPI 显像在心血管疾病的拓展应用提供了一种更加经济且容易推广的方式^[13],研究成果以封面论文的形式发表在 *Journal of Nuclear Cardiology*, 杂志主编和特邀专家分别为该文配发了述评^[14-15]。

本期《中华核医学与分子影像杂志》发表了 3 篇我国学者关于 FAPI PET/CT 在心血管病中应用的研究论文^[16-18]。陈碧希等^[16]回顾性分析 51 例临床诊断为肺动脉高压的患者及 10 名健康志愿者的 Al¹⁸F-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-FAPI 图像,他们发现在肺动脉高压患者中有 19 例出现左

心室游离壁异常 FAPI 摄取,其摄取程度与左心室舒张功能受损有关。该研究提示了不同类型肺高压左心室受累的不同机制。俞小凤等^[17]回顾性分析了行⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显像评估恶性肿瘤药物疗效的 164 例患者的资料,结果显示左心室心肌⁶⁸Ga-FAPI 摄取阳性组中 50 例(79.4%, 50/63)表现出左心室心肌 FAPI 局灶性摄取,大多数摄取部位在室间隔(48/127, 37.8%);年龄、既往冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)史、体质指数、左心室射血分数和免疫检查点抑制剂治疗史是左心室心肌⁶⁸Ga-FAPI 摄取阳性的独立预测因素[比值比(odds ratio, OR):0.87~10.43, 均 $P<0.05$]。该研究提示,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 是一种潜在的诊断恶性肿瘤药物治疗患者心肌损伤的新型显像方式。王国坤等^[18]通过腹主动脉缩窄术构建压力负荷心力衰竭大鼠模型,对腹主动脉缩窄组、7 d 腹主动脉去缩窄组和假手术组大鼠进行⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT、心脏超声、病理和免疫组织化学检查,发现⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 可以显示心力衰竭超负荷压力卸载后的心-肝纤维化改善过程,心肌 FAPI 摄取程度和心力衰竭改善程度密切相关。该研究表明 FAPI 显像可以动态监测心力衰竭的病理演进。

二、心血管炎性反应放射性核素显像进展

靶向心血管炎性反应的放射性核素显像探针的研发与转化由来已久。据不完全统计,目前已经有靶向细胞增殖、乏氧、趋化因子、整合素、生长抑素、线粒体、甘露醇、巨噬细胞、中性粒细胞等近 10 个靶点的几十种放射性探针应用于心血管疾病的基础和临床转化研究^[19],但是,取得比较坚实的循证医学证据并被纳入临床诊疗的只有¹⁸F-FDG。炎性反应细胞活化后,其葡萄糖转运蛋白合成及在细胞膜的表达增加,因此摄取¹⁸F-FDG 增加。在进食后或禁食时间较短的情况下,正常心肌也会不同程度地摄取¹⁸F-FDG,从而干扰对炎性反应的观察,因此利用¹⁸F-FDG 进行心脏及邻近血管的炎性反应显像时,应采取额外措施抑制正常心肌的摄取。通过进食高脂+低(或无)碳水化合物、延迟禁食时间和静脉注射普通肝素等措施,可以在绝大多数受检者实现心肌生理性摄取的充分抑制。¹⁸F-FDG 心血管炎性反应显像已经被广泛应用于心脏结节病、感染性心内膜炎等领域^[20]。

本期杂志发表了 1 篇关于¹⁸F-FDG PET/CT 评价 AMI 后心肌炎性反应的论文。张飞飞等^[21]使用球囊封堵巴马小型猪冠状动脉左前降支,建立 AMI

模型,分别于建模前及 AMI 后 1、5、8、14 d 行¹⁸F-FDG PET/CT 显像。该研究表明,¹⁸F-FDG 心肌 PET/CT 显像可评价 AMI 后梗死区炎性反应及其动态演变,AMI 后 1 d 时梗死区炎性反应程度重,随后逐渐减低;AMI 后 1 d 时¹⁸F-FDG 心肌 PET/CT 显像反映的梗死区炎性反应程度及范围与 AMI 后左心室重构进展密切相关,提示¹⁸F-FDG 显像在 AMI 的心脏炎性反应动态评估中具有应用潜力。

鉴于目前 FAPI 显像在心血管疾病研究结果主要来自动物实验与小样本、单中心的临床研究,后期需要开展多中心、前瞻性临床试验来证实该方法在心血管病的诊断、预后判断和疗效评估中的价值。同时,需要不断探索¹⁸F-FDG 心脏炎性反应显像的新的适用疾病和临床场景。但是,已有的研究结果已显示心血管炎性反应和纤维化放射性核素显像的巨大临床应用价值和潜力,需要我们携起手来共同推动其临床应用。

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 何作祥:论文撰写

参 考 文 献

- [1] Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans[J]. Circulation, 2010, 122(2): 138-144. DOI:10.1161/circulationaha.109.930636.
- [2] Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. JAMA, 2013, 309(9): 896-908. DOI: 10.1001/jama.2013.1363.
- [3] Nauffal V, Klarqvist M, Hill MC, et al. Noninvasive assessment of organ-specific and shared pathways in multi-organ fibrosis using T1 mapping[J]. Nat Med, 2024, 30(6): 1749-1760. DOI:10.1038/s41591-024-03010-w.
- [4] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. J Nucl Med, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI:10.2967/jnumed.119.226993.
- [5] Zhang X, Song W, Qin C, et al. Different displays of ¹³N-NH₃ myocardial perfusion and cardiac ⁶⁸Ga-FAPI PET in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis-induced heart failure [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(3): 964-965. DOI: 10.1007/s00259-022-06018-x.
- [6] Solanki R, Singh H, Mehta V, et al. Potential application of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT for diagnosing cardiac sarcoidosis[J]. J Nucl Cardiol, 2024, 36: 101835. DOI:10.1016/j.nuclcard.2024.101835.
- [7] 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.
- [8] Qiao X, Wang H, Meng H, et al. Multi-modality deep learning-

- based [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET polar map generation: potential value in detecting reactive fibrosis after myocardial infarction [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, in press. DOI:10.1007/s00259-024-06850-3.
- [9] 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.
- [10] Xie B, Li L, Lin M, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HFAPi imaging identifies early myocardial fibrosis in the hypertensive heart [J]. J Hypertens, 2023, 41(10): 1645-1652. DOI:10.1097/HJH.0000000000003517.
- [11] Gong JN, Chen BX, Xing HQ, et al. Pulmonary artery imaging with ^{68}Ga -FAPi-04 in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. J Nucl Cardiol, 2023, 30(3): 1166-1172. DOI:10.1007/s12350-022-03069-3.
- [12] Li L, Gao J, Chen BX, et al. Fibroblast activation protein imaging in atrial fibrillation: a proof-of-concept study [J]. J Nucl Cardiol, 2023, 30(6): 2712-2720. DOI:10.1007/s12350-023-03352-x.
- [13] Hua C, Xi XY, Zhang Y, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HFAPi SPECT imaging predicts left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. J Nucl Cardiol, 2024, 38: 101910. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2024.101910.
- [14] Di Carli MF. Targeted molecular imaging of myocardial infarction: one more step in the right direction [J]. J Nucl Cardiol, 2024, 38: 102021. DOI:10.1016/j.nuclcard.2024.102021.
- [15] Diekmann J, Thackeray JT. Strength in numbers; advancing the clinical reality fibroblast activation protein imaging in cardiovascular disease [J]. J Nucl Cardiol, 2024, 38: 102016. DOI:10.1016/j.nuclcard.2024.102016.
- [16] 陈碧希, 龚娟妮, 徐洋, 等. Al^{18}F -NOTA-FAPi 显像评价肺动脉高压患者左心室成纤维细胞活化特征及相关因素分析 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(11): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240701-00238.
- Chen BX, Gong JN, Xu Y, et al. Characteristics and associated factors of left ventricular fibroblast activation on Al^{18}F -NOTA-FAPi imaging in patients with pulmonary hypertension [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(11): 644-649. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240701-00238.
- [17] 俞小凤, 周雅倩, 吴倩云, 等. 恶性肿瘤药物治疗患者心肌 ^{68}Ga -FAPi-04 摄取特征及相关因素分析 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(11): 650-654. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240629-00234.
- Yu XF, Zhou YQ, Wu QY, et al. Characteristics and related clinical factors of myocardial ^{68}Ga -FAPi-04 uptake in patients treated with anti-tumor therapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(11): 650-654. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240629-00234.
- [18] 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.
- [19] Lucinian YA, Martineau P, Abikhzer G, et al. Novel tracers to assess myocardial inflammation with radionuclide imaging [J]. J Nucl Cardiol, 2024; 102012. DOI:10.1016/j.nuclcard.2024.102012.
- [20] Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, et al. Joint of SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of ^{18}F -FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring [J]. J Nucl Med, 2017, 58(8): 1341-1353. DOI:10.2967/jnumed.117.196287.
- [21] 张飞飞, 邵晓梁, 王建锋, 等. ^{18}F -FDG PET 显像评价急性心肌梗死后梗死区炎性反应演变及其与左心室重构的关系 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(11): 661-667. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240704-00248.
- Zhang FF, Shao XL, Wang JF, et al. Dynamic evaluation of inflammation in infarct area after acute myocardial infarction and its relationship with left ventricular remodeling by ^{18}F -FDG PET imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(11): 661-667. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240704-00248.

(收稿日期:2024-09-23)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的“志谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部