

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

徐葵 李崇佼 何勇

武汉大学中南医院核医学科, 武汉 430022

通信作者: 何勇, Email: vincentheyong@163.com

【摘要】 成纤维细胞激活蛋白(FAP)是肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)重要的分子标志物,选择性高表达于90%以上的上皮源性肿瘤,而在正常组织中几乎不表达。近年来,多种基于FAP抑制剂(FAPI)的放射性核素分子探针被研制,并用于恶性肿瘤的核素显像。除肿瘤病变外,FAP在一些慢性炎性病变、组织重塑相关的非肿瘤性疾病中也有较高的表达,如关节炎、动脉粥样硬化、心肌梗死后纤维化、肝硬化、特发性肺纤维化等。FAPI显像在此类疾病中亦展示出潜在的应用前景。该文综述放射性核素标记FAPI探针的研发现状及其在非肿瘤性疾病显像中的应用。

【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:国家自然科学基金(82171986)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220422-00125

Development of fibroblast activation protein-targeted molecular probes in non-neoplastic diseases

Xu Kui, Li Chongjiao, He Yong

Department of Nuclear Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430022, China

Corresponding author: He Yong, Email: vincentheyong@163.com

【Abstract】 Fibroblast activation protein (FAP) is an important molecular marker of cancer-associated fibroblasts (CAFs). FAP is selectively expressed in more than 90% of epithelial carcinomas, but barely expressed in normal tissues. In recent years, a variety of radiolabeled molecular probes based on FAP inhibitor (FAPI) have been developed and used for imaging of malignant tumors. FAP is also highly expressed in some non-neoplastic diseases related to chronic inflammation and tissue remodeling, including arthritis, atherosclerosis, fibrosis of myocardial infarction, cirrhosis, and idiopathic pulmonary fibrosis. FAPI imaging shows a potential in these diseases. This paper reviews the current status of radionuclide labeled FAPI and the application of which in non-neoplastic diseases.

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

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171986)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220422-00125

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是在肿瘤细胞及肿瘤微环境中其他细胞刺激下形成的1种激活状态的特殊成纤维细胞,是上皮恶性肿瘤微环境中最具优势的细胞类型之一^[1]。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是CAFs的标志性蛋白,属于二肽基肽酶家族的II型跨膜丝氨酸蛋白酶,在促进肿瘤细胞侵袭、血管生成和生长增殖中有着重要作用^[2]。近年来,基于FAP抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)的多种分子探针被用于肿瘤PET显像和靶向治疗^[3],其在头颈部鳞状细胞癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌及软组织肉瘤等众多恶性肿瘤中展示出较好的应用前景^[4-7]。虽然FAP高表达于肿瘤间质,但在FAPI显像的广泛应用中发现该探针在组织重构、创伤愈合、慢性炎性病变及感染、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、缺血性心脏病、纤维化等非肿瘤性疾病中也有较高的摄取水平^[2,8],这引起了学者对FAP靶向分子探针在非肿瘤性疾病中应用的研究兴趣。本文将对核素标记FAPI探针的研发现状及其在非肿瘤性疾病中的研究进展作

初步介绍。

一、FAPI分子探针介绍

FAPI是以(4-喹啉酰基)-甘氨酸-2-氰基吡咯烷为核心结构的小分子化合物,具有纳摩尔级别的亲和力^[9]。研究者对FAPI结构进行不断修饰,设计出多种变体,其中FAPI-04被认为是最具潜力的FAP靶向显像分子,其具有良好的药代动力学特性,但在肿瘤中清除相对较快,不适合于核素治疗^[10-11]。FAPI-46与FAPI-04相比,不仅肿瘤摄取更高,而且具有更长的肿瘤滞留时间,因此更适合应用于治疗^[12]。Moon等^[13]开发了新型的FAPI二聚体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).[方酸(squaric acid, SA).FAPI]₂和2-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊二酸(2-(4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)pentanedioic acid, DOTAGA).(SA.FAPI)₂,具有较单体FAPI更高的肿瘤摄取和滞留特性,为核素标记FAPI的靶向治疗提供了新思路。

二、FAPI PET 显像在非肿瘤性疾病中的应用

FAP 选择地表达于组织重塑和修复部位,如愈合伤口的肉芽组织、炎性病变滑膜组织和纤维化组织^[14],因此结核病、关节炎、纤维化和缺血性心肌组织均可表现为 FAP 表达阳性,FAPI PET 显像在这些非肿瘤性疾病中表现出潜在的应用前景(表 1)。

1. 心肌梗死。心血管疾病包括心肌梗死、心肌炎及 AS 等,均伴有不同程度的心肌纤维化。最初的促纤维化反应有助于受损心肌的修复,但持续性纤维化会使心脏发生不良重构,导致心力衰竭^[29]。

急性心肌梗死后,成纤维细胞被激活进一步分化为 FAP 高表达的肌成纤维细胞^[14],因此靶向 FAP PET/CT 能监测心肌纤维化的动态过程。有研究表明,FAPI PET/CT 可鉴别心肌梗死后有无纤维化,便于早期干预治疗和延缓心室重构^[15]。心室重构的程度是影响心肌梗死预后的关键因素之一,Diekmann 等^[16]对行经皮冠状动脉介入治疗和再灌注治疗的心肌梗死患者进行图像对比分析,发现 FAPI 摄取范围明显大于心脏 MR 显示的心肌损伤面积和 SPECT 显示的灌注缺损面积,因此通过 FAPI PET/CT 检测心肌纤维化程度来判断预后情况可能更为精准。此外,Aghajanian 等^[30]证实了 FAP 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)可减轻心肌纤维化和逆转心室重塑,为心肌纤维化的 FAP 靶向治疗提供了新思路。

2. AS 和心肌炎。在 AS 相关疾病的研究中,Heckmann 等^[17]发现冠状动脉疾病和左心室射血分数降低的患者 FAPI 摄取增高,表明 FAP 可能是心脏疾病的早期生物标志物,有望通过 FAP 来监测早期 AS。肿瘤化疗或免疫治疗过程中可能会产生心肌损伤,如免疫检查点抑制剂(immune checkpoint

inhibitors, ICIs)相关性心肌炎。对于 ICIs 相关性心肌炎的检测来说,常见的生物标志物及影像学检查表现不典型,而心肌活组织检查(简称活检)为有创检查且可能有假阴性,为探究更佳的手段,Finke 等^[18]对 26 例接受了 ICIs 治疗的患者进行 FAPI PET/CT 检查,结果显示有 ICIs 综合征患者患者的 SUV_{mean} 比无症状患者的高。另有研究发现化疗后产生心脏毒性但无症状的患者,FAPI PET/CT 检查显示左心室明显摄取^[31],证实了 FAPI PET/CT 检测早期心脏毒性的可行性,有助于肿瘤患者后期的个体化治疗。

3. 肝纤维化。肝硬化的特征是持续性肝纤维化,静止的肝星状细胞被激活并转化为肌成纤维细胞,而 FAP 在激活的肝星状细胞和肌成纤维细胞中表达,且与肝纤维化的严重程度密切相关^[14,32],因此 FAPI PET/CT 可用来定性和定量评估肝纤维化。有研究显示肝硬化患者肝实质对 FAPI 的摄取明显高于非肝硬化患者,而对 FDG 的摄取没有明显差异^[19],可见 FAPI PET 显像对肝纤维化的诊断效能可能优于 FDG。研究发现,重度肝纤维化患者摄取值高于轻中度肝纤维化患者,而肝纤维化的摄取值与肝转移癌接近且有部分重叠,因此 FAP 在良性纤维化中的过度表达可能会使 FAPI PET/CT 难以区分良恶性病变,两者的鉴别仍需要结合病史和影像学综合分析^[20]。

4. 肺纤维化。特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是 1 种少见的慢性、不可逆性纤维化间质性肺疾病(fibrosing interstitial lung disease, FILD),组织病理学特征是慢性炎性病变和间质纤维化,FAP 在 IPF 的纤维化过程中起重要作用^[33],故 FAPI PET/CT 可能是 1 种诊断 IPF 的有用工具。15 例 FILD 和疑似肺癌患者的⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 结果显示 FILD 的 SUV_{max} 低于肺癌,而且 FAPI 摄取与纤维化

表 1 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 在非肿瘤性疾病中的临床应用

病变类型	显像剂	患者例数	研究结果	参考文献	年份
心肌梗死	⁶⁸ Ga-FAPI-04	5	心肌梗死高摄取(SUV _{max} 为 10.3),非心肌梗死低摄取(SUV _{max} 为 1.2±0.1),具有无创鉴别有无心肌梗死的潜力	[15]	2021
	⁶⁸ Ga-FAPI-46	35	FAPI 摄取增高范围明显大于心脏核磁共振显示的心肌损伤面积和 SPECT 显示的灌注缺损面积[(58±15)%、(28±11)%、(23±17)%]	[16]	2022
冠状动脉疾病	⁶⁸ Ga-FAPI-04	32	FAP 可作为心脏疾病的早期生物标志物	[17]	2020
心肌炎	⁶⁸ Ga-FAPI	26	ICIs 综合征患者有症状的 SUV _{mean} 比无症状的高(1.79 与 1.15),有助于无创性早期诊断 ICIs 相关性心肌炎和对心脏风险分层	[18]	2021
肝纤维化	⁶⁸ Ga-FAPI-04	34	肝硬化组 SUV _{max} 明显高于非肝硬化组(4.84±1.64 与 1.99±0.65),有助于鉴别肝硬化和非肝硬化	[19]	2021
	⁶⁸ Ga-FAPI-04	6	有助于诊断肝纤维化及肝脏肿瘤	[20]	2022
FILD	⁶⁸ Ga-FAPI-04	15	FILD SUV _{max} 低于肺癌(11.12±7.10 与 16.69±9.35),有助于诊断 FILD 和肺癌	[21]	2022
肾纤维化	⁶⁸ Ga-FAPI-04	13	无创性评估肾纤维化严重程度(轻度,SUV _{max} 为 3.92±1.50;中度,SUV _{max} = 5.98±1.60;重度,SUV _{max} = 7.67±2.23)	[22]	2021
	⁶⁸ Ga-FAPI-04/46	81	FAPI 摄取与肾小球滤过率呈明显负相关,可定量评估肾纤维化	[23]	2022
IgG4-RD	⁶⁸ Ga-FAPI-04	27	有助于区分 IgG4-RD 的炎症反应和纤维化,指导治疗方案	[24]	2020
	⁶⁸ Ga-FAPI	26	诊断灵敏度高于 ¹⁸ F-FDG(100%与 92.3%)	[25]	2021
RA	⁶⁸ Ga-FAPI-04	12	FAPI 核素显像可诊断 RA,靶向 FAP 可用于 RA 局部治疗	[26]	2022
结核病	⁶⁸ Ga-FAPI	1	可用于诊断肺外结核	[27]	2020
	⁶⁸ Ga-FAPI	1	病灶 SUV _{max} 明显高于 ¹⁸ F-FDG(18.2 与 10.6),更有利于视觉分析	[28]	2022
炎性肉芽肿	⁶⁸ Ga-FAPI-04	2	可用于诊断肺部炎性肉芽肿和肺部感染	[19]	2021

注:FAP 为成纤维细胞激活蛋白,FAPI 为 FAP 抑制剂,FILD 为纤维化间质性肺疾病,ICIs 为免疫检查点抑制剂,IgG4-RD 为免疫球蛋白 G4 相关性疾病,RA 为类风湿关节炎

指数呈正相关,FAPI PET/CT 在诊断 FILD 和肺癌方面表现出一定的潜力^[21]。另外有研究显示在 IPF 小鼠模型中,FAPI PET/CT 能评估 CT 无法评估的早期疾病活动^[34],对指导临床医师调整治疗方案具有重要作用。

5.肾纤维化。肾纤维化是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展和不可逆性的最佳预测指标,最终结局是肾功能减退导致肾脏衰竭^[35]。CKD 暂无特异性血清学指标,超声、CT、MRI 或肾组织活检等检查难以早期判断或反映整体的纤维化程度^[36]。Zhou 等^[22]对 13 例已行肾穿刺活检的患者进行 FAPI PET/CT 检查,发现几乎所有患者(12/13)病变部位摄取增加,且 SUV_{max} 随着纤维化程度的加重而增加,表明 FAPI PET/CT 可定量评估肾纤维化。更大样本的研究队列结果表明肾实质 FAPI 摄取与肾小球滤过率呈明显负相关,进一步验证了 FAPI 评估和量化 CKD 分级的潜在价值^[23]。

6.免疫球蛋白 G4 相关性疾病(immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)。IgG4-RD、系统性硬化症和脊柱关节炎等是以慢性炎性病变和组织反应为特征的免疫介导的炎性反应性疾病,其组织重塑过程是基于间充质细胞的活化或炎性病变关节滑膜细胞的增殖,FAP 可在这些细胞中表达,但 FDG 可能不表达^[37],这为鉴别疾病的炎性反应与纤维化提供了重要指导意义。

IgG4-RD 是 1 种进行性炎性反应伴纤维化的自身免疫性疾病^[38],区别 IgG4-RD 中的炎性反应和纤维化病变对明确治疗方案至关重要。有研究评估了 27 例不同类型(炎性反应型、纤维化型、混合型) IgG4-RD 患者的 FAPI-04、¹⁸F-FDG PET/CT 和组织病理学结果,显示 FDG 在炎性反应型中明显摄取而在纤维化型中不摄取,FAPI 则与 FDG 相反,因此 FAPI 患者¹⁸F-FDG PET/CT 显示阴性提示疾病可能从炎性反应向纤维化状态进展;另外,FDG 摄取的患者经抗炎治疗后摄取量降低 90% 以上,而纤维化型变化不明显^[24],由此可见,FAPI PET/CT 可以区分 IgG4-RD 的炎性反应和纤维化病变。为进一步了解其检测能力,Luo 等^[25]对 26 例患者进行 FAPI PET/CT 显像,结果显示受累器官均为明显的高摄取,而受累淋巴结呈低摄取可能与其缺乏特征性的层状纤维化有关。

7.类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)。RA 是 1 种常见的慢性自身免疫性疾病,其特点是滑膜关节炎症反应。Dorst 等^[26]的研究示 RA 患者成纤维滑膜细胞中 FAP 表达水平较高,首次表明⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 可用于滑膜炎性反应的显像;另外,他们还证实了 FAP 靶向光动力治疗用于治疗 RA 的可行性,且不良反应少。因此 FAPI 核素显像不仅具有无创性诊断 RA 的潜力,靶向 FAP 还可用于 RA 的局部治疗。

8.结核病。结核病是 1 种由结核分枝杆菌引起的常见感染性疾病,病理特征表现为肉芽肿、炎性反应和组织破坏^[39]。FAP 可选择性地表达于愈合伤口的肉芽组织,可能为结核病的诊断提供帮助^[12]。在肺外结核的病例中,¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-FAPI PET 显像结果均显示全身多处淋巴结摄取增高,左侧锁骨上淋巴结活检证实为结核病,表明⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 具有诊断结核病的潜力^[27]。但在区分炎性病变和恶性肿瘤时,不能仅依靠显像剂的摄取进行视觉定性,有时

还需结合影像的形态学特征、病原学检查等来判断。此外,肺外累及的肠结核患者 PET/CT 检查结果显示病灶 FAPI 的摄取高于¹⁸F-FDG^[28],更有利于视觉定性和半定量分析。在肺炎性反应病例中,Guo 等^[19]发现⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 对肺部炎性肉芽肿和肺部感染也有一定的诊断价值。但 FAPI PET 显像目前评估感染性病变为多病例报道,最终的临床效能还需要更多的数据加以验证。

三、总结和展望

总体来说,FAPI 核素显像在心血管疾病、纤维化、自身免疫性疾病、感染性疾病等非肿瘤性疾病中,为早期鉴别诊断、评估病情严重程度、监测治疗效果等提供了重要的分子信息和影像学依据。但目前非肿瘤性疾病的 FAPI PET/CT 临床研究多为小样本、非系统性的研究,对肿瘤合并炎性病变、肿瘤与感染性病变的鉴别、FAP 在良性纤维化中过度表达后良恶性病变的鉴别、FAP 靶向治疗非肿瘤性疾病等领域尚需进一步深入研究。相信未来通过对患者群体进行大样本、多中心、前瞻性的研究,对于 FAP 靶向分子探针在非肿瘤性疾病中的诊疗、疗效及预后评估等方面的应用价值将会有更加全面的认识。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐葵:文献整理、论文撰写;李崇佼:论文修改;何勇:研究指导、论文审阅

参 考 文 献

- [1] 王婧伊,杨卫东,汪静.肿瘤新型显像剂 ⁶⁸Ga-FAPIs 的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(6):374-377. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200313-00100. Wang JY, Yang WD, Wang J. Research progress of new tumor imaging agent ⁶⁸Ga-FAPIs[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(6): 374-377. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20200313-00100.
- [2] 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.
- [3] 汪静. FAPI 有望开创核素靶向诊疗的新时代[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(12):705-708. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211102-00380. Wang J. FAPI will lead to a new era for radionuclide theranostics[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(12): 705-708. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211102-00380.
- [4] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 801-805. DOI:10.2967/jnumed.119.227967.
- [5] 李友财,张晓瑶,张岩,等. ¹⁸F-FAPI-42 和 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在初诊肺癌诊断中的应用比较[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(12):709-716. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210831-00300. Li YC, Zhang XY, Zhang Y, et al. Comparison of clinical utility of ¹⁸F-FAPI-42 and ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis of newly diagnosed lung cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging,

- 2021, 41 (12): 709-716. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210831-00300.
- [6] 覃春霞,宋杨美惠,刘芳,等.⁶⁸Ga-FAPI PET 对结直肠癌再分期的诊断价值及对治疗决策的影响[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41 (12): 717-721. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210901-00306.
- Qin CX, Song YMH, Liu F, et al. Diagnostic value of ⁶⁸Ga-FAPI PET for restaging and its impact on treatment decision in patients with colorectal cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41 (12): 717-721. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210901-00306.
- [7] 谢昭娟,全志永,赵小虎,等.胰腺癌摄取⁶⁸Ga-FAPI-04 的 PDX 动物模型及临床 PET/CT 显像研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41 (12): 722-726. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210825-00294.
- Xie ZJ, Quan ZJ, Zhao XH, et al. Uptake of ⁶⁸Ga-FAPI-04 in pancreatic cancer-PDX animal model and its clinical PET/CT imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(12): 722-726. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210825-00294.
- [8] Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, et al. FAP and FAPI-PET/CT in malignant and non-malignant diseases: a perfect symbiosis? [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (19): 4946. DOI: 10.3390/cancers13194946.
- [9] Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, et al. Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine scaffold[J]. ACS Med Chem Lett, 2013, 4(5): 491-496. DOI:10.1021/ml300410d.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Moon ES, Ballal S, Yadav MP, et al. Fibroblast activation protein (FAP) targeting homodimeric FAP inhibitor radiotheranostics: a step to improve tumor uptake and retention time[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 11(6): 476-491.
- [14] Juillerat-Jeanneret L, Tafelmeyer P, Golshayan D. Fibroblast activation protein- α in fibrogenic disorders and cancer: more than a prolyl-specific peptidase? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(10): 977-991. DOI:10.1080/14728222.2017.1370455.
- [15] Notohamiprodjo S, Nekolla SG, Robu S, et al. Imaging of cardiac fibroblast activation in a patient after acute myocardial infarction using ⁶⁸Ga-FAPI-04[J]. J Nucl Cardiol, 2021, in press. DOI:10.1007/s12350-021-02603-z.
- [16] 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.
- [17] Heckmann MB, Reinhardt F, Finke D, et al. Relationship between cardiac fibroblast activation protein activity by positron emission tomography and cardiovascular disease[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2020, 13(9): e010628. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.120.010628.
- [18] Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 614997. DOI: 10.3389/fcvm.2021.614997.
- [19] Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [¹⁸F]-FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1604-1617. DOI:10.1007/s00259-020-05095-0.
- [20] 冯莅雯,肖光勤.肝纤维化和肝脏肿瘤⁶⁸Ga 标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂-PET/MR 的影像表现[J].中国普外基础与临床杂志, 2022, 29 (5): 607-612. DOI: 10.7507/1007-9424.202110120.
- Feng LW, Xiao GQ. Imaging characteristics of gallium-68 labeled fibroblast activation protein inhibitor-positron emission tomography/magnetic resonance imaging in liver fibrosis and liver tumors [J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2022, 29(5): 607-612. DOI:10.7507/1007-9424.202110120.
- [21] Röhrich M, Leitz D, Glatting FM, et al. Fibroblast activation protein-specific PET/CT imaging in fibrotic interstitial lung diseases and lung cancer: a translational exploratory study[J]. J Nucl Med, 2022, 63(1): 127-133. DOI:10.2967/jnumed.121.261925.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Gu B, Luo Z, He X, et al. ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT images in a patient with extrapulmonary tuberculosis mimicking malignant tumor[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(11): 865-867. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003279.
- [28] Zheng J, Lin K, Zheng S, et al. ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-PET/CT images in intestinal tuberculosis [J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(3): 239-240. DOI:10.1097/RLU.0000000000003917.
- [29] Kaur H, Takefuji M, Ngai CY, et al. Targeted ablation of periostin-expressing activated fibroblasts prevents adverse cardiac remodeling in mice [J]. Circ Res, 2016, 118 (12): 1906-1917. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308643.
- [30] Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells[J]. Nature, 2019, 573(7774): 430-433. DOI:10.1038/s41586-019-1546-z.

- [31] Totzeck M, Siebermair J, Rassaf T, et al. Cardiac fibroblast activation detected by positron emission tomography/computed tomography as a possible sign of cardiotoxicity[J]. Eur Heart J, 2020, 41(9): 1060. DOI:10.1093/eurheartj/ehz736.
- [32] Lay AJ, Zhang HE, McCaughan GW, et al. Fibroblast activation protein in liver fibrosis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2019, 24(1): 1-17. DOI:10.2741/4706.
- [33] Egger C, Cattet C, Gérard C, et al. Effects of the fibroblast activation protein inhibitor, PT100, in a murine model of pulmonary fibrosis[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 809: 64-72. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.05.022.
- [34] Rosenkrans ZT, Massey CF, Bernau K, et al. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET for non-invasive detection of pulmonary fibrosis disease activity[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(11): 3705-3716. DOI:10.1007/s00259-022-05814-9.
- [35] 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.
- [36] Zhang XQ, Li X, Zhou WQ, et al. Serum lysyl oxidase is a potential diagnostic biomarker for kidney fibrosis[J]. Am J Nephrol, 2020, 51(11): 907-918. DOI:10.1159/000509381.
- [37] Kuwert T, Schmidkonz C, Prante O, et al. FAPI PET opens a new window to understanding immune-mediated inflammatory diseases[J]. J Nucl Med, 2022, 63(8): 1136-1137. DOI:10.2967/jnumed.122.263922.
- [38] 张洁, 兰晓莉. ¹⁸F-FDG PET/CT 在 IgG4 相关性疾病中的临床应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(12): 824-828. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.015.
- Zhang J, Lan XL. Application of ¹⁸F-FDG PET/CT in IgG4-related disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(12): 824-828. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.015.
- [39] Ochia T, Malherbe ST, Meier S, et al. The peripheral blood transcriptome is correlated with PET measures of lung inflammation during successful tuberculosis treatment[J]. Front Immunol, 2021, 11: 596173. DOI:10.3389/fimmu.2020.596173.

(收稿日期:2022-04-22)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于本刊投稿论文中图表的要求

论文所涉及的图表要求每幅图表单占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠有图(表)题。说明性的资料应置于图(表)下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。本刊采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计或统计学处理行(如 *t* 值、*P* 值等),则在这行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的 1/3 确定有效位数。线条图高宽比例约为 5:7。照片图要求有良好的清晰度和对比度,注明图号、需标注的符号(包括箭头)等。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。

关于论文写作中的“致谢”

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致谢,但必须征得致谢人的书面同意。被致谢者包括:(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。不宜将应被致谢人放在作者的位置上,混淆作者和被致谢者的权利和义务。

本刊编辑部