

## FAPI PET 新视角:在心血管疾病中的应用进展

尹凤 赵军

同济大学附属东方医院核医学科,上海 200120

通信作者:赵军, Email: petcenter@126.com

**【摘要】** 成纤维细胞激活蛋白(FAP)是1种膜锚定的肽酶。自2019年研发以来,FAP抑制剂(FAPI)PET显像已广泛应用于恶性肿瘤的诊断、分期、疗效评估及预后。在恶性肿瘤的应用中,偶然发现FAPI在心血管系统中有摄取,这引发了有关FAPI显像对心血管疾病的诊断和预后价值的思考。该文对此进行总结。

**【关键词】** 心血管疾病;拮抗剂和抑制剂;膜蛋白质类;成纤维细胞;正电子发射断层显像术;发展趋势

**基金项目:**上海市浦东新区卫生系统重点学科建设项目(PWZxk2022-12)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240303-00084

### New perspectives on FAPI PET: advances in cardiovascular disease

Yin Feng, Zhao Jun

Department of Nuclear Medicine, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: Zhao Jun, Email: petcenter@126.com

**【Abstract】** Fibroblast activating protein (FAP) is a membrane-anchored peptidase. Since its development in 2019, PET imaging of FAP inhibitor (FAPI) has been widely used in the diagnosis, staging, efficacy evaluation and prognosis of malignant tumors. The accidental discovery of FAPI uptake in the cardiovascular system in the application of malignant tumors has led to the consideration of the diagnostic and prognostic value of FAPI imaging in cardiovascular diseases. This article makes a relevant summary.

**【Key words】** Cardiovascular diseases; Antagonists and inhibitors; Membrane proteins; Fibroblasts; Positron-emission tomography; Trends

**Fund program:** Key Discipline Construction Project of Shanghai Pudong New Area Health Commission (PWZxk2022-12)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240303-00084

近年来,与成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activating protein, FAP)高亲和力结合的放射性核素标记的FAP抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)被开发,促成了FAPI PET显像。FAPI对成纤维细胞膜表面的FAP具有高度亲和力及特异性,灵敏度高,可用于PET显像,有利于对FAP表达阳性疾病的无创性早期诊断、分期、鉴别诊断和预后评估。放射性核素标记的FAPI不仅在肿瘤诊疗中应用广泛,还为非肿瘤性疾病带来了靶向诊疗的新视角<sup>[1]</sup>。

心血管疾病是全球最主要的死亡原因,其早期防治尤为重要。FAPI分子显像从全新角度为心血管疾病的早预防早诊断带来希望。本综述总结了FAPI PET显像在心血管疾病中的应用现状及一些思考。

#### 一、缺血性心脏病

1. 冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)。冠心病是由于冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而出现胸闷胸痛等不适的心血管疾病。心脏FAP由肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导的动脉平滑肌细胞表达,因此与薄帽动脉粥样硬化斑块有关<sup>[2]</sup>,故放射性核素标记的FAPI在心脏中的摄取与冠状动脉疾病间可能存在强相关。

Kosmala等<sup>[3]</sup>着重评估了69例接受<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT显像的癌症患者动脉壁内FAPI摄取情况,发现患者动脉壁摄取FAPI与钙化斑块负荷(包括斑块数量、斑块厚度和钙化周长)相关。有研究发现,FAPI在心脏的局灶性摄取增多与冠心病、年龄及左心室射血分数密切相关,且冠心病患者经皮介入治疗的冠状动脉区域或心肌梗死区域与FAPI聚集的范围高度吻合<sup>[4]</sup>。此外,Heckmann等<sup>[5]</sup>对229例行<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT显像的患者进行回顾性研究发现,存在冠心病发病危险因素(如2型糖尿病、肥胖、高血压、铂类化疗及胸部放疗史等)患者的显像剂摄取强度明显增高。

2. 心肌梗死。FAPI能够通过PET显像可视化心肌梗死后心肌成纤维细胞活化,以此评估损伤心肌。在该过程中,<sup>68</sup>Ga-FAPI早期出现明显积累而后逐渐减少<sup>[6]</sup>。Varasteh等<sup>[7]</sup>将<sup>68</sup>Ga-FAPI PET首次应用于小鼠心肌梗死模型中,连续<sup>68</sup>Ga-FAPI显像显示梗死区及其附近FAPI摄取明显增高,且6 d后达峰值,然后逐渐减少,在2周时恢复至基线水平。该研究揭示了<sup>68</sup>Ga-FAPI示踪活化的成纤维细胞和心肌纤维化活性随时间变化的能力。尸检PET显像研究显示,<sup>68</sup>Ga-FAPI在梗死区附近组织中的摄取比梗死区本身更多。既往也有关

于<sup>68</sup>Ga-FAPI 在左心室心尖段、下侧壁近心尖段和前间隔近心尖段及左心室下壁等缺血部位摄取报道<sup>[8]</sup>。以上研究表明,<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 显像作为检测成纤维细胞活化的非侵入性方法,在临床环境中评估心肌梗死可行。FAPI PET 显像能较心脏 MR(cardiac MR, CMR) 检测到更多的受累心肌,且 FAPI 的摄取与心肌损伤和左心室射血分数相关;此外,在 CMR 评估的陈旧性纤维化心肌中,FAPI 的表达处于较低水平<sup>[9]</sup>。Kessler 等<sup>[10]</sup>的回顾性分析发现,心脏成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)活化体积与肌酸激酶峰值水平呈正相关,与左心室功能呈负相关。类似地,Diekmann 等<sup>[11]</sup>也发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者接受再灌注治疗后,CF 的激活范围明显超过心肌缺血区域的范围,而较高度度的 CF 的激活可预测随后的左心室功能不全。CF 是 AMI 后发生左心室重构的关键。Zhang 等<sup>[12]</sup>探讨了<sup>68</sup>Ga-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 PET/MR 对 AMI 后发生左心室重构的预测价值,该研究前瞻性纳入 26 例 ST 段抬高型心肌梗死患者,发现发生左心室重塑组患者的 FAPI 摄取值高于非左心室重塑组,提示该成像方式可能为探索早期 AMI 后心室重构的机制提供重要的捷径。

## 二、心肌病

1. 肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)。HCM 是最常见的遗传性心血管疾病,在普通人群中的患病率约为 0.2%<sup>[13]</sup>。心肌纤维化是 HCM 重要的病理生理特征之一。心内膜活检组织检查(简称活检)是评估心肌纤维化的“金标准”,但其为有创性检查,故不作为首选。目前检测心肌纤维化的无创性检查多为 CMR 钆对比剂延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)成像,检查结果反映的是心肌不可逆的纤维化,此时心肌纤维化通常已发展至晚期;但细胞水肿、心肌缺血等损伤性改变也会导致 LGE,故心肌 LGE 对 HCM 的诊断缺乏特异性。FAP 特异性表达于心肌成纤维细胞,被认为是心脏损伤、纤维化的特异性标志物之一,且心肌细胞对 FAPI 的摄取发生在病变进展的早期<sup>[4]</sup>。故 FAPI PET 显像对早期 HCM 的识别具有潜在价值。Wang 等<sup>[14]</sup>前瞻性纳入 HCM 患者组和健康对照组,2 组均接受<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 显像,结果显示 HCM 患者心肌 FAPI 摄取高于健康对照组。该研究还发现,<sup>18</sup>F-FAPI 摄取量与 5 年发生心源性猝死风险呈正相关。

对比 HCM 患者 CMR-LGE 与 FAPI PET/CT 的图像特点发现,心肌摄取 FAPI 的范围较 CMR-LGE 区域更广,且 FAPI 超出的范围通常位于 LGE 边缘<sup>[15-16]</sup>。在两者图像特征重合的区域中,透壁区域 FAPI 摄取强度低于非透壁区域<sup>[15]</sup>;FAPI 高信号范围与 LGE 范围及左心室射血分数降低、心肌损伤指标水平呈正相关<sup>[16]</sup>。以上研究证实,FAPI 联合 PET 显像对 HCM 患者心肌纤维化具有早期诊断及预后价值。2023 年,有研究评估了 HCM 患者 FAPI 活性的功能意义,发现在 CMR 阳性的节段中,几乎所有节段都有阳性 FAPI 摄取;在 CMR 阴性的节段中,大多数仍有 FAPI 摄取。同时,在 CMR 阴性组中,<sup>18</sup>F-FAPI 阳性摄取片段的应变力低于<sup>18</sup>F-FAPI 阴性摄取片段<sup>[17]</sup>。上述表明,<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 显像可能比 CMR 检出更多的受累心肌,额外识别更多心肌的应变力受

损,故可以部分反映 HCM 病变心肌潜在降低的应变力。

2. 扩张型心肌病。心脏纤维化在扩张型心肌病进展的早期即出现,导致心脏硬度增加、心肌收缩力降低,并增加了心源性猝死和恶性心律失常的风险<sup>[18]</sup>。早期识别并逆转纤维化对该病的早期诊断及预后具有重要价值。Shi 等<sup>[19]</sup>报道了 1 例扩张型心肌病患者的 FAPI PET/CT 显像情况,可见不均匀的心肌<sup>68</sup>Ga-FAPI 摄取,以左心室下壁摄取最高。近年同样有研究发现,该病患者<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 图像上存在左心室壁内不均匀的扩散的 FAPI 高摄取<sup>[20]</sup>。

## 三、心肌炎

放射性核素标记的 FAPI 能够显示心肌纤维化,从而识别心肌炎,FAPI PET 在心肌炎中的应用可能有助于心肌炎患者的治疗决策的制定。有研究表明,<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 对症状持续时间不同(7 h、1 周和 1 个月)的心肌炎表现出不同程度的 FAPI 摄取<sup>[21]</sup>,这可能有助于心肌炎患者的治疗决策的制定。Si 等<sup>[22]</sup>报道了 1 例罕见病例,他们通过<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 追踪到嗜酸性粒细胞心肌炎患者心肌成纤维细胞的活化,进而针对性对患者行抗纤维化治疗并取得良好的临床效果。以上提示,<sup>18</sup>F-FAPI PET/CT 可能有助于评估心肌炎引起的心肌纤维化程度。

## 四、肿瘤相关性心脏损伤

FAPI PET 对抗肿瘤治疗引起的心脏损伤[如放化疗相关性心肌炎及免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)相关性心肌炎]的识别价值已基本得到认可<sup>[23-26]</sup>。放化疗相关性心肌炎是许多癌症治疗的相关并发症,可能导致患者心脏受损,给预后带来不良影响,而常规成像技术无法早期识别。Totzeck 等<sup>[25]</sup>发现接受吉西他滨联合 Nab-帕西他赛肿瘤系统治疗的患者心脏中存在<sup>68</sup>Ga-FAPI 积聚,而该患者在<sup>68</sup>Ga-FAPI PET 显像前并没有冠状动脉疾病的迹象;Wei 等<sup>[26]</sup>在针对食管鳞状细胞癌行同步放化疗患者的心肌上观察到 FAPI 摄取增加,基于此,他们对大鼠心尖输送 50 Gy 的照射,在照射受损心肌处观察到更强烈的示踪剂积聚,上述研究进一步证实 FAPI 可能对抗肿瘤治疗引起的心脏损伤有早期识别能力。ICIs 通过与免疫抑制点结合,重新激活免疫监视作用而发挥抗肿瘤作用,但同时也会打破全身的免疫平衡,可能引发一系列不良反应(如 ICIs 相关性心肌炎)。有研究表明,ICIs 相关性心肌炎患者 FAPI 的摄取程度增高<sup>[23-24]</sup>。既往 1 项针对 26 例接受 ICIs 治疗的患者的回顾性研究对比了无心脏病症状的 23 例患者和 3 例 ICIs 相关性心肌炎患者的<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 图像,结果显示后者心肌 SUV 较前者明显升高<sup>[23]</sup>。这提示 FAPI PET/CT 显像或许能填补 ICIs 相关性心肌炎患者的诊断空白。Niu 等<sup>[24]</sup>也报道了<sup>68</sup>Ga-FAPI 在 ICIs 引起心脏毒性病变区域的高摄取。有 1 例 31 岁肝脏肉瘤患者接受免疫治疗后行<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 心肌血流灌注显像和<sup>68</sup>Ga-FAPI PET 显像,显像可视化了心肌血流灌注不均匀的减低和活化的成纤维细胞的显著积聚<sup>[27]</sup>。

## 五、其他

1. 结节病。结节病是 1 种罕见的不明原因的炎性疾病。在对 1 例结节病患者分别行<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT 显像的研究中,左心室壁分别出现轻度不均匀摄取和明显弥漫性不均匀摄取,可合理推测<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 对心脏结节

病的识别较<sup>18</sup>F-FDG 具有更高的特异性与灵敏度<sup>[28]</sup>。另外, FAPI 在心脏结节病的免疫调节治疗中也具有指导作用,这是由于 FAPI PET/MR 能够检测到 CF 的活化,而后者与心脏结节病的慢性活动有关<sup>[29]</sup>。

2. 心脏淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)。在 1 项纳入 30 例经活检证实为 CA 患者的前瞻性研究中,有 88.9% 的患者表现出 FAPI 摄取“斑片”状或广泛增高,反映了成纤维细胞的活性<sup>[30]</sup>,该研究提供了初步证据,支持<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT 显像可用于检测与心肌重塑有关的 CA 患者的心肌纤维化。另有文献报道,1 例 CA 患者的<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/MR 提示 FAPI 可被心脏所摄取<sup>[31]</sup>;1 例确诊为轻链 CA 的患者接受 Al<sup>18</sup>F-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 PET/MR 成像的图像显示,患者双心室均有强度不均匀的摄取<sup>[32]</sup>。还有研究采集了 8 例 CA 患者和相应对照组志愿者的 Al<sup>18</sup>F-NOTA-FAPI PET/CT 图像,同样发现 CA 患者心脏对 Al<sup>18</sup>F-NOTA-FAPI 有异常摄取<sup>[33]</sup>。

3. 肺源性心脏病。Wang 等<sup>[34]</sup>首次报道了 1 例肺动脉高压患者右心室 FAPI 摄取增高,而左心室心肌未见摄取。右心室功能障碍与肺动脉高压患者的病情恶化有关,因此可合理推测,右心室 FAPI 的摄取提示 FAP 可能与右心室后负荷增加所致心肌纤维化有关。Chen 等<sup>[35]</sup>探讨了慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者 CF 活性、临床参数和 CMR 之间的相关性,他们在患者右心室中观察到<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 摄取异常,这种主要位于右心室游离壁异常摄取与患者右心室壁增厚和右心室收缩功能降低有关。

4. 心脏肿瘤。心脏原发肿瘤及恶性肿瘤发生心脏侵犯并不常见,故 FAPI 在心脏肿瘤中的应用研究较少。Zhao 等<sup>[36]</sup>报道了<sup>68</sup>Ga-FAPI PET 检出的心脏血管瘤;<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 未检出病灶,随后应用<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 随访发现右胸 FAPI 高摄取病灶,FAPI PET 图像与 MRI 融合显示出右心房异常 FAPI 信号;该例还提示<sup>68</sup>Ga-FAPI 在识别具有较高肿瘤-背景对比度的心脏血管瘤方面优于<sup>18</sup>F-FDG。另有文献报道 1 例利用<sup>18</sup>F-FDG、<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 检出食管癌的心脏转移灶<sup>[37]</sup>。

## 六、小结

心血管疾病的早期、明确诊断尤为重要。与 CMR、心内膜活检相比,PET 可作为更早期无创可视化的特异性诊断方法。FAP 多表达于愈合的伤口、纤维重塑过程及恶性肿瘤的间质中,核素标记的 FAPI 是很有前景的 PET 显像剂<sup>[38-39]</sup>。随着 FAPI PET 新技术的进展,其在包括心血管疾病在内的非恶性病变的早期诊断、危险分级及疗效评估等方面的应用前景越来越广阔,可有效降低不良事件发生率。然而,FAPI 心血管显像研究和应用仍处于起始阶段,其在心血管疾病的临床价值尚需深入研究,未来还需要对多个病种进行拓展;目前的数据来源以回顾性研究为主且病例数量不够充足,未来仍需更多前瞻性、多中心随机对照试验及足够的患者数量来验证该技术在心血管疾病中的应用价值。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 尹凤:论文撰写;赵军:研究指导、论文修改

## 参 考 文 献

- [1] 徐葵,李崇佼,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.
- [2] Brokopp CE, Schoenauer R, Richards P, et al. Fibroblast activation protein is induced by inflammation and degrades type I collagen in thin-cap fibroatheromata[J]. Eur Heart J, 2011, 32(21): 2713-2722. DOI:10.1093/eurheartj/ehq519.
- [3] Kosmala A, Serfling SE, Michalski K, et al. Molecular imaging of arterial fibroblast activation protein: association with calcified plaque burden and cardiovascular risk factors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(10): 3011-3021. DOI:10.1007/s00259-023-06245-w.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Song W, Zhang X, He S, et al. <sup>68</sup>Ga-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.
- [7] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a <sup>68</sup>Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. J Nucl Med, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI:10.2967/jnumed.119.226993.
- [8] Chandra P, Nath S, Krishnamoorthy J, et al. Incidental detection of ischemic myocardium on <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2021, 55(4): 194-198. DOI:10.1007/s13139-021-00704-8.
- [9] Notohamiprodjo S, Nekolla SG, Robu S, et al. Imaging of cardiac fibroblast activation in a patient after acute myocardial infarction using <sup>68</sup>Ga-FAPI-04[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(5): 2254-2261. DOI:10.1007/s12350-021-02603-z.
- [10] Kessler L, Kupusovic J, Ferdinandus J, et al. Visualization of fibroblast activation after myocardial infarction using <sup>68</sup>Ga-FAPI PET[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(10): 807-813. DOI:10.1097/RLU.0000000000003745.
- [11] 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.
- [12] Zhang M, Quan W, Zhu T, et al. [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in patients with acute myocardial infarction: potential role of predicting left ventricular remodeling[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(3): 839-848. DOI:10.1007/s00259-022-06015-0.
- [13] Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults [J]. Circulation,

- 1995, 92(4): 785-789. DOI:10.1161/01.cir.92.4.785.
- [14] Wang L, Wang Y, Wang J, et al. Myocardial activity at  $^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT and risk for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Radiology*, 2023, 306(2): e221052. DOI: 10.1148/radiol.221052.
- [15] 平措云旦, 古宇帆, 韩凯, 等.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 在肥厚型心肌病的初步探索性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2023, 42(2): 158-162. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2023.02.011. Pingcuo YD, Gu YF, Han K, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT in hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study[J]. *J Cardiovasc Pulm Dis*, 2023, 42(2): 158-162. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2023.02.011.
- [16] 张雨, 董志翔, 李常城, 等. 肥厚型心肌病  $^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT 显像的初步探索: 与心脏磁共振比较[J]. *首都医科大学学报*, 2022, 43(6): 845-853. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2022.06.005. Zhang Y, Dong ZX, Li CC, et al. Preliminary study of  $^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with cardiac magnetic resonance imaging[J]. *J Caput Med Univ*, 2022, 43(6): 845-853. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2022.06.005.
- [17] Zhang Y, Dong Z, Wang L, et al. Functional significance of myocardial activity at  $^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT in hypertrophic cardiomyopathy identified by cardiac magnetic resonance feature-tracking strain analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 51(1): 110-122. DOI:10.1007/s00259-023-06411-0.
- [18] Venero JV, Doyle M, Shah M, et al. Mid wall fibrosis on CMR with late gadolinium enhancement may predict prognosis for LVAD and transplantation risk in patients with newly diagnosed dilated cardiomyopathy-preliminary observations from a high-volume transplant centre[J]. *ESC Heart Fail*, 2015, 2(4): 150-159. DOI:10.1002/ehf2.12041.
- [19] Shi X, Lin X, Huo L, et al. Cardiac fibroblast activation in dilated cardiomyopathy detected by positron emission tomography[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(2): 881-884. DOI:10.1007/s12350-020-02315-w.
- [20] Wang J, Huo L, Lin X, et al. Molecular imaging of fibroblast activation in multiple non-ischemic cardiomyopathies [J]. *EJNMMI Res*, 2023, 13(1): 39. DOI:10.1186/s13550-023-00986-3.
- [21] Zhou W, Sun J, Wang F, et al. Displays of  $^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT in myocarditis with variable symptom durations [J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(9): 799-801. DOI:10.1097/RLU.0000000000004767.
- [22] Si J, Zhang X, Chen N, et al. Case report: multimodal imaging guides the management of an eosinophilic leukemia patient with eosinophilic myocarditis and intracardiac thrombus [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 903323. DOI:10.3389/fcvm.2022.903323.
- [23] Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 614997. DOI: 10.3389/fcvm.2021.614997.
- [24] Niu N, Huo L, Zhang S, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity detected by  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT and  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(3): e123. DOI:10.1093/ehjci/jeab189.
- [25] 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.
- [26] Wei Y, Sun Y, Liu J, et al. Early detection of radiation-induced myocardial damage by [ $^{18}\text{F}$ ]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.
- [27] Zhang X, Song W, Qin C, et al. Different displays of  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$  myocardial perfusion and cardiac  $^{68}\text{Ga}$ -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.
- [28] Wang J, Huo L, Lin L, et al. *In vivo* fibroblast activation of systemic sarcoidosis: a  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 PET/CT imaging study [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(8): 1450. DOI: 10.3390/diagnostics13081450.
- [29] Siebermair J, Kessler L, Kupusovic J, et al. Cardiac fibroblast activation detected by  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 positron emission tomography-magnetic resonance imaging as a sign of chronic activity in cardiac sarcoidosis [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2022, 6(1): ytac005. DOI:10.1093/ehjcr/ytac005.
- [30] Wang X, Guo Y, Gao Y, et al. Feasibility of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in light-chain cardiac amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(11): 1960-1970. DOI:10.1016/j.jcmg.2022.06.004.
- [31] Guo W, Chen H.  $^{68}\text{Ga}$  FAPI PET/MRI in cardiac amyloidosis [J]. *Radiology*, 2022, 303(1): 51. DOI:10.1148/radiol.211951.
- [32] Xi XY, Wang L, Liu A, et al. Myocardial fibroblast activation imaging in light chain cardiac amyloidosis [J]. *J Nucl Cardiol*, 2023, 30(4): 1690-1692. DOI:10.1007/s12350-022-02963-0.
- [33] 苏瑶, 王丽, 刘爱军, 等.  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -NOTA-FAPI PET/CT 显像在轻链型心脏淀粉样变中的诊断价值 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2024, 48(1): 15-21. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202309001-00382. Su Y, Wang L, Liu AJ, et al. Diagnostic value of  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -NOTA-FAPI PET/CT imaging in light chain cardiac amyloidosis [J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2024, 48(1): 15-21. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202309001-00382.
- [34] Wang L, Zhang Z, Zhao Z, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI right heart uptake in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(3): 1475-1477. DOI:10.1007/s12350-020-02407-7.
- [35] Chen BX, Xing HQ, Gong JN, et al. Imaging of cardiac fibroblast activation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(4): 1211-1222. DOI:10.1007/s00259-021-05577-9.
- [36] Zhao L, Pang Y, Lin Q, et al. Cardiac angiosarcoma detected using  $^{68}\text{Ga}$ -fibroblast activation protein inhibitor positron emission tomography/magnetic resonance [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(13): 1276. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa931.
- [37] Rao Z, Wu J, Jiang G, et al. Cardiac metastasis from esophageal carcinoma detected on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT scan [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(6): 3590-3592. DOI: 10.1007/s12350-021-02645-3.
- [38] 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.
- [39] 张晓瑶, 方琪, 王欣璐.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI 在疾病诊疗中的应用 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2021, 45(7): 449-454. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202006019-00056. Zhang XY, Fang Q, Wang XL. Application of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI in disease diagnosis and treatment [J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2021, 45(7): 449-454. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202006019-00056.