

## $^{68}\text{Ga}$ -FAPs 在非肿瘤性疾病中的应用及研究进展

李康 蔡晓雨 边艳珠

河北省人民医院核医学科、河北省脑网络与认知障碍疾病重点实验室, 石家庄 050051

通信作者: 边艳珠, Email: yanzhubian99@163.com

**【摘要】** 成纤维细胞激活蛋白 (FAP) 不仅在大部分肿瘤性疾病的肿瘤相关性成纤维细胞 (CAFs) 中存在特异性表达, 在部分以组织重塑为特征的疾病中也存在高表达。FAP 抑制剂 (FAPIs) PET 显像能靶向显示 FAP 在组织器官中的分布。目前,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPIs 在多种恶性肿瘤探查、诊断、精准分期、靶向治疗以及临床管理中有着重要价值, 在多种非肿瘤性疾病的临床诊疗中亦逐渐展现出独特价值和巨大潜力。该文对  $^{68}\text{Ga}$ -FAPIs 在心脏显像、免疫球蛋白 (Ig) G4 相关性疾病、纤维化、骨关节炎等多种非肿瘤性疾病中的应用及研究进展进行综述。

**【关键词】** 喹啉类; 镓放射性同位素; 发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230324-00081

### Application and research progress of $^{68}\text{Ga}$ -FAPs in non-neoplastic diseases

Li Kang, Cai Xiaoyu, Bian Yanzhu

Department of Nuclear Medicine, Hebei General Hospital, Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Networks and Cognitive Disorders, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Bian Yanzhu, Email: yanzhubian99@163.com

**【Abstract】** Fibroblast activation protein (FAP) is not only specifically expressed in cancer-associated fibroblasts (CAFs) of most neoplastic diseases, but also highly expressed in some diseases characterized by tissue remodeling. FAP inhibitors (FAPIs) PET can target the distribution of FAP in tissues and organs. Currently,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPIs have played essential roles in the exploration, diagnosis, precise staging, targeted therapy, and clinical management of various malignant tumors. And  $^{68}\text{Ga}$ -FAPIs PET has shown the unique value and great potential in diagnosing and treating non-neoplastic diseases. This article aims to review the application and research progress of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPIs in various non-neoplastic diseases such as cardiac imaging, immunoglobulin (Ig) G4-related disease, fibrosis, osteoarthropathy, and so on.

**【Key words】** Quinolines; Gallium radioisotopes; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230324-00081

肿瘤微环境是肿瘤生存的基础, 是导致肿瘤内及肿瘤间出现异质性表现的因素之一, 由肿瘤细胞、间质细胞、细胞外基质等成分组成<sup>[1]</sup>。肿瘤相关性成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 是肿瘤间质的重要组成部分, 在促进肿瘤发生、发展、转移、细胞外基质重塑、诱导上皮细胞向间充质细胞转化和肿瘤耐药性变化中起着关键作用<sup>[2]</sup>。成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 是 CAFs 特异性表达的 II 型跨膜细胞表面的丝氨酸蛋白酶, 具有二肽基肽酶和内肽酶活性<sup>[3]</sup>。在成人正常组织中, FAP 表达水平极低, 既往研究发现小鼠正常组织中的 FAP 缺失会导致副肿瘤综合征的发展, 表明 FAP 参与维持组织器官的正常功能<sup>[4]</sup>。在肿瘤发展期间, FAP 变得高度诱导, 在超过 90% 上皮来源 CAFs 中存在高表达<sup>[5-6]</sup>, 同时在炎症病变中的组织重塑期间也会过度表达<sup>[5]</sup>。 $^{68}\text{Ga}$ -FAP 抑制剂 (FAP inhibitors, FAPIs) 已在多种肿瘤的临床诊疗中取得了较好的应用效果<sup>[7]</sup>。随着  $^{68}\text{Ga}$ -FAPIs 显像肿瘤相关研究数量增多, 意外发现异常摄取的非肿瘤性疾病或病灶也逐步增多, 其在非肿瘤性疾病的应用中也越来越广泛。本文对  $^{68}\text{Ga}$ -FAPIs PET 显像

在非肿瘤性疾病的应用研究进行综述, 表 1 列出了部分相关研究论著的信息。

1. 心脏疾病。在缺血、压力、容量超负荷或者炎症反应等因素的刺激下, 心脏成纤维细胞被激活, 心脏间质内的细胞外基质的合成和沉积增加, 最终出现心肌纤维化<sup>[8,17]</sup>。当心肌梗死发生后, 活化的成纤维细胞对受损部位心肌进行修复, 虽然初期的修复性纤维化有助于预防心室壁破裂的发生, 但心肌内活化成纤维细胞的持续存在会使左心室僵硬增加, 出现进行性收缩功能障碍, 导致心肌重构不良<sup>[9-10,17]</sup>, 最终导致心力衰竭的发生、进展。因此, 尽早检出心肌纤维化和心肌重构对于预防心力衰竭的发生至关重要<sup>[9,17]</sup>。Varasteh 等<sup>[18]</sup>发现  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 富集于实验性诱导心肌梗死的大鼠心肌细胞中, 对于心肌纤维化诊断及患者的预后评估可能有重要价值。Diekmann 等<sup>[9]</sup>发现在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 再灌注治疗后, 心肌对  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 的高摄取范围明显大于心肌灌注显像中的灌注缺损面积和心脏 MR (cardiac MR, CMR) 所提示的心肌梗死面积, 表明活化成纤维细胞的存在范围超过心肌梗死区域。

表 1  $^{68}\text{Ga}$ -成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAPI) PET 非肿瘤性疾病部分论著文章的基本信息

第一作者	发表年份	疾病类型	分子探针类型	例数	主要结果
Chen <sup>[8]</sup>	2022 年	慢性血栓栓塞性肺动脉高压	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04	13	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI 异常摄取主要位于右心室游离壁,摄取水平明显高于对照组;FAPI 活性和心脏 MR (CMR) 成像参数间无相关性
Diekmann <sup>[9]</sup>	2022 年	急性心肌梗死	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46	35	FAPI 高摄取面积大于 SPECT 灌注缺损面积和 CMR 心肌梗死面积; $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 可对现有技术进行补充
Kessler <sup>[10]</sup>	2021 年	急性心肌梗死	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46	10	FAPI 高摄取部位与冠状动脉造影确认的罪犯病变间部分或完全匹配;成纤维细胞活化体积与肌酸激酶峰值呈正相关,与左心室射血分数(LVEF)呈负相关
Finke <sup>[11]</sup>	2021 年	免疫检查点抑制剂 (ICI)相关性心肌炎	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI	23	心肌炎与非心肌炎患者 $\text{SUV} [M(Q_1, Q_3)]$ 分别为 1.79 (1.65, 1.85) 和 1.15 (0.96, 1.52)
Luo <sup>[12]</sup>	2021 年	免疫球蛋白 (Ig) G4 相关性疾病 (RD)	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04	26	FAPI PET/CT 在检测胰腺、胆管和 (或) 肝脏和泪腺受累方面的阳性率高于 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT;在胰腺、胆管和 (或) 肝脏和唾液腺中的匹配疾病中, $^{68}\text{Ga}$ -FAPI $\text{SUV}_{\text{max}}$ 也明显高于 $^{18}\text{F}$ -FDG
Schmidkonz <sup>[13]</sup>	2020 年	IgG4-RD	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04	27	FAPI PET 能特异性区分 IgG4-RD 中的炎性和纤维化病灶
周玥 <sup>[14]</sup>	2021 年	肾纤维化	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04	25	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 诊断肾纤维化的灵敏度为 88%;肾纤维化分级 I、II、III 患者的肾脏 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 、靶本比明显高于对照组
Luo <sup>[15]</sup>	2023 年	类风湿关节炎	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04	20	6.1% (15/244) FAPI 高摄取的关节其 FDG 低摄取;FAPI 组最严重关节 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 高于 FDG 组 ( $9.54 \pm 4.92$ 与 $5.85 \pm 2.81$ ; $P=0.001$ )
Chen <sup>[16]</sup>	2023 年	克罗恩病	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04	16	FAPI PET 灵敏度较 CT 小肠造影高 (93.3% 与 86.7%), 且具有更好的临床效能, AUC (95% CI) 分别为 0.940 (0.890 ~ 0.998) 和 0.870 (0.783 ~ 0.951)

虽然 FAPI 代谢体积与基线 CMR 参数 (如心肌梗死面积、左心室质量指数、收缩末期容积和舒张末期容积) 呈正相关,但也有某一区域 FAPI 高摄取而 CMR 未出现钆对比剂延迟增强 (late gadolinium enhancement, LGE)、 $T_1$  和  $T_2$  信号无异常的情况,表明 FAPI 显像与 CMR 在 AMI 应用中不能互相替代,CMR 中 LGE、CMR mapping 技术能够提供心肌纤维化中细胞外间隙的范围和组成信息,而  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET 通过特异性显示活化成纤维细胞上 FAP 的表达来判断纤维化过程中的细胞成分,补充不同的生物学信息。另外,FAPI 代谢体积与远期随访中的左心室射血分数呈负相关,提示 FAPI 在心肌重构不良的预测中存在潜在价值<sup>[9]</sup>。Kessler 等<sup>[10]</sup> 发现 44.4% 患者心肌  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 高摄取区域与冠状动脉造影所证实的 AMI “罪犯血管” 完全匹配,55.6% 患者部分匹配,成纤维细胞活化体积 (fibroblast activation volume, FAV) 与肌酸激酶峰值呈正相关,与左心功能呈负相关,表明  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT 能准确定位 AMI 患者的病变部位,间接反映病变部位心肌损伤程度。

Totzeck 等<sup>[19]</sup> 报道 1 例胰腺癌多发转移患者在接受化疗后行  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 显像,除肿瘤累及部位的高摄取外,左心室心肌也出现 FAPI 异常高摄取,最终认为可能是化疗药物所致心脏损伤导致 FAP 异常表达。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在多种恶性肿瘤治疗中取得突破性进展,但也导致了免疫相关不良反应,其中 ICI 相关性心肌炎是较为严重的不良反应之一<sup>[11]</sup>。Finke 等<sup>[11]</sup> 比较了 3 例 ICI 相关性心肌炎患者和 23 例接受 ICI 治疗无心脏损伤体征患者的  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 图像,3 例 ICI 相关性心肌炎患者心脏区域均出现 FAPI 异常摄取且病变中位

SUV 明显高于非心肌炎患者 (1.79 与 1.15)。上述研究展现出  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 在化疗药物引起心脏损伤及 ICI 相关性心肌炎早期监测、无创快速诊断中的独特优势。Chen 等<sup>[8]</sup> 发现慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者主要在右心室游离壁呈现  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 高摄取,提示右心室壁增厚和收缩功能降低;Lin 等<sup>[20]</sup> 报道了高血压心脏病患者出现左心室和左心房心肌弥漫性  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI 高摄取,而右心房和右心室心肌则无明显摄取。上述病例报道表明,FAPI 显像在肺动脉高压患者右心室纤维化和高血压心脏病应用中有潜在价值。

2. 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G4 相关性疾病 (IgG4 related disease, IgG4-RD)。IgG4-RD 是 1 种较罕见的由免疫介导的慢性炎性反应伴纤维化疾病,主要病理表现为以 IgG4+ 浆细胞为主的淋巴细胞、浆细胞浸润,并伴有席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润,其诊断常需要综合临床、血清学、影像学、病理学和免疫组织学等特征。影像学检查是诊断检查的重要方面之一,用于评估受累特征、范围及疾病活动性,亦有助于发现一些无症状的内脏器官受累<sup>[21-23]</sup>。

在 IgG4-RD 活动期中,成纤维细胞和肌成纤维细胞混杂,伴有淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化可能是  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI 显像的组织病理学基础<sup>[12,24]</sup>。Luo 等<sup>[12]</sup> 在 26 例 IgG4-RD 患者中发现,与  $^{18}\text{F}$ -FDG 相比, $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 在胰腺、胆管/肝脏和唾液腺中具有更好的对比度和更高的阳性率,且在提供最佳活组织检查 (简称活检) 部位方面更具优势。

目前,IgG4-RD 疾病活动度无创性评估主要依靠  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT,但部分 FDG 摄取阴性的病灶可能出现  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI 的异常高摄取<sup>[13]</sup>。Schmidkonz 等<sup>[13]</sup> 发现, $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET 能够

特异性区分 IgG4-RD 的炎性反应和纤维化活动,<sup>18</sup>F-FDG PET 阳性病灶组织学上表现为 IgG4+细胞密集的淋巴细胞、浆细胞浸润,而<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET 阳性病灶组织学上呈现出大量表达 FAP 的活化成纤维细胞。因此,<sup>18</sup>F-FDG 摄取阴性不应被误认为代谢不活跃,可能是未发现病灶从炎性反应状态转换至纤维化状态的过程,这也是部分 FDG 阴性病灶持续存在甚至出现进展的原因,而临床治疗中以纤维化病变为主的亚型可能需要针对性方案来控制疾病进展。Qin 等<sup>[25]</sup>报道<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/MR 能够准确鉴别 IgG4 相关硬化性胆管炎与术后炎性病灶;Shou 等<sup>[26]</sup>报道在 IgG4 相关自身免疫性胰腺炎和胰腺癌的鉴别诊断中 FAPI PET 展现出较高的灵敏度,并提示<sup>18</sup>F-FDG 显像诊断不能明确 IgG4-RD 诊断时,应积极考虑应用 FAPIs 显像进一步诊断。

3.肺、肝、肾纤维化。目前,肺纤维化的进展情况常通过肺功能测试和高分辨率 CT 来判断,这种方法需要长期随访来检测变化。在 1 项病例对照研究中,Bergmann 等<sup>[27]</sup>提供了肺纤维化患者成纤维细胞激活动态过程的证据,并得出可以采用<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT 直接动态评估肺纤维化,以便于更早更准确地进行治疗以及动态检测成纤维细胞靶向治疗的分子反应等结论。Yang 等<sup>[28]</sup>采用多种方法检测 FAP 在原代培养人肺组织中成纤维细胞和临床肺标本中的表达,结果显示在体外实验和活体检测时 FAP 均能评估间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILD)存在的促纤维化活性,可能有助于 ILD 早期诊断和及时治疗。

肝活检是评估肝纤维化的“金标准”,但存在有创操作可能引起并发症、活检组织少所致采样误差、无法进行长期动态监测等方面的局限性,因此探索无创性、替代性的肝纤维化评估方法十分必要<sup>[29]</sup>。FAP 作为 1 种多功能蛋白,在肝损伤中具有促纤维化的作用。研究发现在肝硬化间隔区的肝星状细胞中,FAP 表达升高,其表达水平与肝纤维化的严重程度呈正相关<sup>[30]</sup>。与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 相比,<sup>68</sup>Ga-FAPI 在肝脏中的背景摄取较低<sup>[29]</sup>,在检测肝脏疾病方面有更高的敏感性,表明使用 FAPI PET/CT 评估活动性肝纤维化有效<sup>[30]</sup>。

多种慢性肾脏疾病最终会导致肾功能衰竭,其主要病理改变和共同通路是肾纤维化。目前,肾穿刺活检是临床诊断肾纤维化的“金标准”,但该检查有创,且部分患者因某些禁忌证而无法施行<sup>[31]</sup>。Zhou 等<sup>[31]</sup>对经肾穿刺活检证实为肾纤维化的患者行<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT 显像,大部分(12/13)患者显示出显像剂的异常摄取增加,表明 FAPI 在肾纤维化诊断中具有较高的灵敏度,有助于疾病诊断、评估及治疗计划的制定。周玥等<sup>[14]</sup>也得出相似结论,<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/CT 对肾纤维化的诊断灵敏度为 88%,且 SUV<sub>max</sub>随肾纤维化分级的提高逐渐升高,表明<sup>68</sup>Ga-FAPI 在无创定量评估肾纤维化程度中具有潜在价值,可作为临床诊断肾纤维化的补充方法。

4.其他炎性疾病。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是常见的自身免疫性疾病之一,其特点是滑膜关节炎症反应,成纤维细胞样滑膜细胞是炎性反应关键的效应细胞。FAP 主要由活化的成纤维样滑膜细胞表达,并在疾病发展的各阶段起着重要作用<sup>[32]</sup>。Ge 等<sup>[33]</sup>通过对胶原诱导关节炎

小鼠的关节和 RA 患者的显像研究发现,与<sup>18</sup>F-FDG 显像相比,<sup>18</sup>F-AIF-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-04 在关节炎早期即显示出异常高摄取,体现出其在 RA 病变临床应用中的广阔前景。Luo 等<sup>[15]</sup>前瞻性分析了 20 例 RA 患者受累的 244 个关节,发现<sup>68</sup>Ga-FAPI 对受累关节的阳性检出率高于<sup>18</sup>F-FDG,每例患者受损最重关节的 SUV<sub>max</sub>明显高于<sup>18</sup>F-FDG。Wang 等<sup>[34]</sup>回顾性分析了 103 例髌关节置换术后患者的临床及<sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 资料,仅通过 SUV<sub>max</sub>诊断假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI)的 AUC 为 0.898,优于血清学检查,其截断值为 7.53,灵敏度为 100%,特异性为 72%,表明了<sup>68</sup>Ga-FAPI 显像在诊断 PJI 方面的前景和优势。

纤维化和炎性反应是克罗恩病(Crohn's disease, CD)的主要病理改变,早期发现和对疾病严重程度的精准评估对患者的预后至关重要<sup>[16]</sup>。既往研究显示 FAP 在 CD 的病理标本中染色阳性<sup>[35]</sup>;Luo 等<sup>[36]</sup>报道 1 例 8 年 CD 病史患者的受累肠管表现出<sup>68</sup>Ga-FAPI 高摄取,而另 1 例溃疡性结肠炎患者的受累肠管则无<sup>68</sup>Ga-FAPI 摄取,这为应用非侵入性方法对 2 种疾病进行鉴别诊断提供了可能性。Scharitzer 等<sup>[37]</sup>对 14 例 CD 患者行<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/MR 检查,发现有纤维化节段的肠段平均 SUV<sub>max</sub>高于无纤维化节段,重度纤维化组的平均 SUV<sub>max</sub>高于轻中度纤维化组,表明<sup>68</sup>Ga-FAPI 能够鉴别诊断肠管炎性或纤维性狭窄,有助于治疗方法的选择。Chen 等<sup>[16]</sup>发现 CD 患者的<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT 表现与肠镜、CT 小肠造影、临床表现及血清学标志物具有良好的相关性,且 CD 病灶对<sup>68</sup>Ga-FAPI 的摄取不受肠道活动的影响,因此检查前无需禁食和肠道准备,这提高了患者对检查的依从性和耐受性。Fu 和 Zhou<sup>[38]</sup>还发现<sup>18</sup>F-FAPI-42 PET/CT 能够阳性显示部分嗜酸细胞性胃肠炎<sup>18</sup>F-FDG 阴性病灶,较<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 更有助于探测嗜酸细胞性胃肠炎病变累及范围。

综上,<sup>68</sup>Ga-FAPIs 是目前最具临床应用前景的 PET 显像剂之一,在多种肿瘤中有很高的诊断灵敏度,且<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 为非肿瘤疾病(心脏显像、自身免疫性疾病、纤维化、关节炎等)提供了无创的诊断和动态的评估方法,有望更好地指导治疗。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李康:文献检索、论文撰写;蔡晓雨:论文撰写;边艳珠:论文审阅及修改

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Altmann A, Haberkorn U, Siveke J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein[J]. J Nucl Med, 2021, 62(2): 160-167. DOI:10.2967/jnumed.120.244806.
- [3] Windisch P, Zwahlen DR, Giesel FL, et al. Clinical results of fi-

- fibroblast activation protein (FAP) specific PET for non-malignant indications; systematic review[J]. *EJNMMI Res*, 2021, 11(1): 18. DOI:10.1186/s13550-021-00761-2.
- [4] Roberts EW, Deonaraine A, Jones JO, et al. Depletion of stromal cells expressing fibroblast activation protein- $\alpha$  from skeletal muscle and bone marrow results in cachexia and anemia[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(6): 1137-1151. DOI:10.1084/jem.20122344.
- [5] Siveke JT. Fibroblast-activating protein: targeting the roots of the tumor microenvironment[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1412-1414. DOI:10.2967/jnumed.118.214361.
- [6] Gascard P, Tlsty TD. Carcinoma-associated fibroblasts; orchestrating the composition of malignancy[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(9): 1002-1019. DOI:10.1101/gad.279737.116.
- [7] Chang WY, Tseng NC, Chen LY, et al. Comparison of the detection performance between FAP and FDG PET/CT in various cancers; a systemic review and meta-analysis [J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(2): 132-142. DOI:10.1097/RLU.0000000000004438.
- [8] 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.
- [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] Kessler L, Kupusovic J, Ferdinandus J, et al. Visualization of fibroblast activation after myocardial infarction using  $^{68}\text{Ga}$ -FAP PET [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(10): 807-813. DOI:10.1097/RLU.0000000000003745.
- [11] Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using  $^{68}\text{Ga}$ -FAP PET/CT[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 614997. DOI:10.3389/fcvm.2021.614997.
- [12] Luo Y, Pan Q, Yang H, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -FAP for imaging IgG4-related disease; comparison to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 266-271. DOI:10.2967/jnumed.120.244723.
- [13] 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.
- [14] 周玥, 黄越熙, 黄奕琳, 等.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-FAP 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  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-FAP 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.
- [15] Luo Y, Pan Q, Zhou Z, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAP PET/CT for rheumatoid arthritis; a prospective study [J]. *Radiology*, 2023, 307(3): e222052. DOI:10.1148/radiol.222052.
- [16] Chen L, Zhong X, Li L, et al. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAP PET/CT on assessing Crohn's disease intestinal lesions[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(5): 1360-1370. DOI:10.1007/s00259-023-06107-5.
- [17] Notohamiprodjo S, Nekolla SG, Robu S, et al. Imaging of cardiac fibroblast activation in a patient after acute myocardial infarction using  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(5): 2254-2261. DOI:10.1007/s12350-021-02603-z.
- [18] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a  $^{68}\text{Ga}$ -labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAP-04[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI:10.2967/jnumed.119.226993.
- [19] 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.
- [20] Lin K, Chen X, Xue Q, et al. Diffuse uptake of [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAP in the left heart in a patient with hypertensive heart disease by PET/CT[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(6): 3596-3598. DOI:10.1007/s12350-021-02646-2.
- [21] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1460-1471. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
- [22] 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]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 77-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- [23] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(3): 192-206. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200803-00726.
- Zhang W, Dong LL, Zhu J, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of IgG4 related diseases [J]. *Chin J Intern Med*, 2021, 60(3): 192-206. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200803-00726.
- [24] Kubo K, Yamamoto K. IgG4-related disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(8): 747-762. DOI:10.1111/1756-185X.12586.
- [25] Qin C, Yang L, Ruan W, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis revealed by  $^{68}\text{Ga}$ -FAP PET/MR [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(5): 419-421. DOI:10.1097/RLU.0000000000003552.
- [26] Shou Y, Xue Q, Yuan J, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 PET/MR is helpful in differential diagnosis of pancreatitis from pancreatic malignancy compared to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT; a case report [J]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2021, 5(1): 12. DOI:10.1186/s41824-021-00106-1.
- [27] Bergmann C, Distler J, Treutlein C, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 PET-CT for molecular assessment of fibroblast activation and risk evaluation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease; a single-centre, pilot study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(3): e185-e194. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30421-5.
- [28] Yang P, Luo Q, Wang X, et al. Comprehensive analysis of fibroblast activation protein expression in interstitial lung diseases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(2): 160-172. DOI:10.1164/rccm.202110-24140C.
- [29] Calais J, Mona CE. Will FAP PET/CT replace FDG PET/CT in the next decade? Point—an important diagnostic, phenotypic, and biomarker role [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(2): 305-306. DOI:10.2214/AJR.20.24302.
- [30] 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.
- [31] Zhou Y, Yang X, Liu H, et al. Value of [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAP-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.

- [32] Crielaard BJ, Lammers T, Schiffelers RM, et al. Drug targeting systems for inflammatory disease: one for all, all for one[J]. J Control Release, 2012, 161(2): 225-234. DOI:10.1016/j.jconrel.2011.12.014.
- [33] Ge L, Fu Z, Wei Y, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [<sup>18</sup>F]AlF-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.
- [34] Wang Y, Wang R, Zhang X, et al. Diagnostic efficiency of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 in differentiating periprosthetic hip joint infection and aseptic failure[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(7): 1919-1928. DOI:10.1007/s00259-023-06146-y.
- [35] Zidar N, Langner C, Jerala M, et al. Pathology of fibrosis in Crohn's disease—contribution to understanding its pathogenesis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 167. DOI:10.3389/fmed.2020.00167.
- [36] Luo Y, Pan Q, Xu H, et al. Active uptake of <sup>68</sup>Ga-FAPI in Crohn's disease but not in ulcerative colitis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1682-1683. DOI: 10.1007/s00259-020-05129-7.
- [37] Scharitzer M, Macher-Beer A, Mang T, et al. Evaluation of intestinal fibrosis with <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/MR enterography in Crohn disease[J]. Radiology, 2023, 307(3): e222389. DOI:10.1148/radiol.222389.
- [38] Fu L, Zhou W. Active uptake of [<sup>18</sup>F]F-FAPI-42 in eosinophilic gastrointestinal disorder[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(4): 1268-1269. DOI:10.1007/s00259-022-06055-6.
- (收稿日期:2023-03-24)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社