

放射性核素标记成纤维细胞激活蛋白抑制剂 PET 显像应用于心脏疾病的研究进展

古宇帆 汪蕾 方纬

北京协和医学院、国家心血管病中心、中国医学科学院阜外医院核医学科, 北京 100037

通信作者: 方纬, Email: nuclearfw@126.com

【摘要】 心肌纤维化是多种心脏疾病的重要病理机制之一, 其无创影像学评估具有重要的临床意义。成纤维细胞激活蛋白(FAP)高度特异地表达于激活的成纤维细胞膜。放射性核素标记的FAP抑制剂(FAPI)是一种靶向纤维化重构过程的新型显像剂。该文对放射性核素标记的FAPI PET显像在心脏疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 心脏病; 成纤维细胞; 拮抗剂和抑制剂; 正电子发射断层显像术; 发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220105-00002

Research progress of radionuclide labeled fibroblast activation protein inhibitors PET imaging in cardiac diseases

Gu Yufan, Wang Lei, Fang Wei

Department of Nuclear Medicine, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Fang Wei, Email: nuclearfw@126.com

【Abstract】 Myocardial fibrosis is one of the important pathological mechanisms in cardiac diseases. Non-invasive evaluation of fibrosis is of great clinical significance. Fibroblast activation protein (FAP) is selectively expressed in the membrane of activated fibroblasts. Radionuclide labeled FAP inhibitors (FAPI) serve as novel imaging agents, which specifically target to the process of fibrotic remodeling. This article reviews the research progress of radionuclide labeled FAPI PET imaging in cardiac diseases.

【Key words】 Heart diseases; Fibroblasts; Antagonists and inhibitors; Positron-emission tomography; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220105-00002

多种心脏疾病的共同发病机制是由于心脏结构或功能异常, 心排量不能满足机体组织代谢需要, 产生一系列的呼吸困难、体力活动受限等临床表现, 最终发展为心力衰竭^[1]。其中, 心脏重构是心脏疾病发生发展的基本病理机制之一^[2], 其显著的特征是成纤维细胞的活化, 导致过多的细胞外基质沉积。这种病理性的细胞外基质构成了纤维化, 进一步加重收缩和舒张功能障碍^[3]。心肌纤维化与心源性猝死事件的发生密切相关^[4-5]。因此早期诊断和评估心肌纤维化对心脏疾病的精准诊疗具有重要意义。

目前临床上常用的评估心肌纤维化的影像学方法主要是心脏MRI (cardiac MRI, cMRI) 的钆对比剂延迟强化技术和T₁ mapping技术。在心肌纤维化的过程中, 胶原沉积越来越多, 细胞外间质容积增大。钆对比剂延迟强化技术利用钆对比剂在增大的细胞外容积 (extracellular volume, ECV) 里更多的滞留, T₁ 弛豫时间相对心脏其他正常区域变短, 从而显示出强化。因此钆对比剂延迟强化技术对替代性纤维化有较好的诊断, 但对弥漫性纤维化由于缺少正常心肌作对比常呈阴性。T₁ mapping技术可以量化不同组织的T₁ 弛豫时间, 对弥漫性纤维化有更好的显示, 并且可利用钆对比剂增强前

后不同的T₁ 信号计算出ECV。但由于缺乏明确的正常心肌和异常心肌参考值, 以及设备型号不同等, 限制了T₁ mapping技术的实际应用^[6]。更重要的一点, 钆对比剂延迟强化和T₁ mapping技术都是基于ECV增大进行间接的纤维化显像, 但引起ECV增大的原因很多, 包括水肿、淀粉样物质沉积等, 并且上述方法显示的是相对晚期的结果。因此, 目前临床上缺乏对纤维化特异性的早期诊断手段。

成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 是一种具有二肽基肽酶和内肽酶活性的膜锚定丝氨酸蛋白酶, 其特异地由活化的成纤维细胞表达^[7]。成纤维细胞广泛存在于正常组织中, 通常在生物学上是静止的, 在不良的刺激下, 如损伤、炎症反应等^[8-10], 成纤维细胞被激活, 分化为肌成纤维细胞, 分泌更多的细胞外基质, 引起纤维化。因此, FAP被认为是纤维化重构早期特异的标志物之一^[11]。⁶⁸Ga或¹⁸F标记的FAP抑制剂(FAP inhibitors, FAPI)因其能靶向与FAP蛋白结合, 作为PET显像的新型显像剂在临床上具有广阔的前景。FAPI在心血管中的应用越来越受到关注, 本文对目前FAPI在心脏疾病中的研究进展, 以及对未来的展望综述如下。

一、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)

冠心病是指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引起的心脏病。对于慢性心肌缺血和急性心肌梗死,心脏重构都是影响患者预后的关键因素。不良重构导致的心力衰竭仍然是冠心病晚期死亡率的主要来源。急性心肌梗死后可以分为 3 个阶段:急性期、修复期和成熟期。在急性炎症反应的后期,成纤维细胞被激活分化为肌成纤维细胞,后者合成大量的细胞外基质蛋白,以替代心肌细胞的丢失,形成修复瘢痕^[12-13]。过度的成纤维细胞活化与患者预后不良有关,早期发现纤维化可能是预防心肌梗死后心力衰竭的关键^[12]。

Varasteh 等^[14]在大鼠的心肌梗死模型中发现⁶⁸Ga-FAPI 有显著摄取,且在心肌梗死后的第 6 天达到摄取高峰,放射自显影和免疫组织化学染色显示⁶⁸Ga-FAPI 主要浓聚在梗死的边缘区。该研究是放射性核素标记的 FAPI 作为显像剂在心脏疾病中的首次应用。Zhu 等^[15]首次报道 1 例神经内分泌肿瘤患者进行⁶⁸Ga-FAPI PET 显像,偶然发现左心室下壁有摄取,根据典型的心电图改变诊断陈旧性心肌梗死,这一结果提示;在临床上,FAPI 评估心肌梗死后的心脏重构具有潜在的可行性。随后,Notohamprodjo 等^[16]对 1 例具有单支冠状动脉病变的肿瘤患者与多例没有冠状动脉疾病史的肿瘤患者均进行了 cMRI 和⁶⁸Ga-FAPI PET 显像,结果显示在正常心肌和成熟心肌梗死瘢痕处没有显像剂的摄取,FAPI 的摄取超过了实际梗死区(由 cMRI 所确定),高估了梗死区的范围。与此发现相似,Diekmann 等^[17]的 1 项研究中,12 例心肌梗死患者的 FAPI 浓聚区域大于 SPECT 检测的灌注缺损区。最近,Xie 等^[18]对 14 例首次经皮冠状动脉介入治疗成功的急性心肌梗死患者和性别配对的 14 名健康对照者分别进行了 MRI 和¹⁸F-FAPI PET 显像,发现 FAPI 摄取的范围大于 MRI 显示的水肿和梗死区域,表明在非水肿和非梗死的区域也有活化的成纤维细胞。FAP 由活化的成纤维细胞表达,FAPI 显像剂对正在进行的纤维化进行可视化评估,在心肌梗死的核心区,纤维化已经形成,活化的成纤维细胞密度显著降低^[19],显像剂的浓聚减少。在心肌梗死边缘区,活跃的纤维化使得在 FAPI 显像中呈现出更多的放射性,与动物模型揭示的在邻近心肌梗死的地方成纤维细胞活性增强的结果相一致^[14,20]。但 Kessler 等^[21]的结果表明,FAPI 摄取的范围与冠状动脉造影显示的罪犯血管的支配区域一致。有研究报道 1 例 60 岁的男性患者在心肌梗死后 1 个月接受了¹⁸F-FDG PET 和⁶⁸Ga-FAPI PET/MR 显像,发现节段性的 FAPI 摄取与异常的 cMRI 信号和 FDG 摄取非常一致^[22]。除了心肌梗死,在心肌缺血方面的研究中,Chandra 等^[23]报道 1 例 76 岁患者的心脏 FAPI 摄取与负荷心肌灌注显像、FDG PET、血管造影的结果一致,提示 FAPI 可以用来发现亚临床阶段的心肌缺血。FAPI 摄取与常规显像结果一致或不一致的问题主要有 2 个方面,一是一些研究发现 FAPI 的摄取范围较大,二是对于梗死核心区是否有摄取不同研究有不同的发现,后者可能部分归因于不同研究纳入患者的异质性,处于纤维化的不同阶段。也有学者认为,梗死核心区 FAPI 摄取低的原因更可能是微血管阻塞造成的无复流^[18]。目前对于 FAPI 显像在冠心病中的研究缺少病理学证据,FAPI 摄取的机制有待进

一步验证。但综合已有的报道,FAPI 显示心肌梗死后重构具有潜力,需要更多大样本的研究探索其在临床上的应用价值。此外,心肌间质中活跃的成纤维细胞与血运重建术后功能恢复密切相关^[24]。因此对心肌梗死后进行中的纤维化的干预也许是一项临床治疗中有意义的靶点,核医学利用 FAPI 的显像能在分子层面显示出纤维化重构早期的过程,为此治疗靶点提供了合适的时机^[25]。

二、肺动脉高压相关心脏病

肺动脉高压是指由多种原因引起的肺血管结构或功能改变,进而导致右心室后负荷增加、右心室代偿性肥厚和纤维化。但代偿是有限的,在代偿向失代偿发展的过程中,纤维化的调节作用逐渐失调,心室发生不良的重构,最终导致右心室心力衰竭^[26]。右心室功能与肺动脉高压患者的预后密切相关,对心脏重构的早期诊断很有价值。

临床上将肺动脉高压分为 5 类,目前关于 FAPI 在肺动脉高压相关的心脏病中的 3 项研究集中在慢性血栓栓塞性肺动脉高压和动脉性肺动脉高压。Xing 等^[27]报道 1 例慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者,FAPI PET 显像示右心室游离壁的心肌有强烈但不均匀的摄取,右心室插入点有轻度的摄取,左心室没有摄取。随后,13 例慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者被前瞻性纳入 1 项研究,77% 的患者右心室⁶⁸Ga-FAPI 摄取异常,主要位于游离壁,摄取程度与右心室壁厚度呈正相关,与右心室面积变化分数(right ventricular fractional area change, RVFAC)和三尖瓣环运动幅度(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)呈负相关^[28]。Wang 等^[29]报道 1 例动脉性肺动脉高压的病例,⁶⁸Ga-FAPI 主要浓聚在右心室包括游离壁和插入点,提示 FAPI 右心摄取可能与右心室重构早期成纤维细胞激活有关。

三、高血压性心脏病

与肺动脉高压引起的心脏损害类似,后负荷增大也是导致高血压性心脏病的主要因素。目前关于 FAPI PET 显像在高血压患者中的研究仅有 1 篇病例报道。Lin 等^[30]报道了 1 例 42 岁的男性患者,有 6 年高血压病史且没有规律监测和服药,⁶⁸Ga-FAPI PET 显像示左心房和左心室弥漫性的摄取、右心房右心室没有摄取。排除继发性高血压和呼吸系统的疾病后,患者最终被诊断为高血压性心脏病,结果提示 FAPI PET 显像对高血压性心脏病的评估可能有价值,但还需要更多的研究进一步探索。

四、心肌病

2019 年发表的 1 项研究发现,2 例分别由于肥厚型心肌病和扩张型心肌病进行心脏移植的患者,其心力衰竭的心脏组织免疫组织化学染色结果示 FAP 的表达与正常心肌相比显著升高^[31]。目前 FAPI 显像在心肌病领域仅有 1 篇病例报道,Shi 等^[32]报道的 1 例扩张型心肌病的患者,双房室心肌有广泛的 FAPI 摄取,其中左心室下壁的摄取最多,FAPI 显像在心肌病中的应用还需要进一步探讨。

五、肿瘤相关的心脏损害

FAPI PET 显像首先被应用于肿瘤领域的纤维化显像^[33-34]。在 2020 年,Totzeck 等^[35]报道了 1 例 67 岁胰导管腺癌的患者,接受⁶⁸Ga-FAPI 的 PET 显像后发现,除了在原发肿瘤和转移灶部位有明显的显像剂浓聚,左心室心肌也呈放

射性。结合患者没有急性或慢性冠状动脉综合征的临床征象但接受了系统性的全身抗癌治疗, FAPI PET 显像的另一个非常有希望的应用领域可能是早期检测化疗后的心肌损伤, 以预防或减少药物带来的心脏毒性。近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在多种肿瘤疾病的治疗中发挥着越来越重要的作用, 但病死率高达 50% 的 ICIs 相关性心肌炎仍是一个具有挑战性的不良反应^[36]。Finke 等^[37]对接受 ICIs 治疗的 26 例患者的⁶⁸Ga-FAPI PET 显像进行回顾性分析, 发现 FAPI PET 显像可早期识别受影响的患者并有助于心脏风险分层。由于目前 FAPI PET 显像在临床上越来越多地用于肿瘤分期的辅助诊断, 其在心脏上的特殊表现也许可以用来早期发现肿瘤相关的心脏损害, 优化临床决策。

六、其他

FAPI 在心血管领域目前的探索还包括一些针对显像剂摄取与心血管危险因素的相关性研究。Siebermair 等^[38]回顾性研究了进行⁶⁸Ga-FAPI PET 显像的肿瘤患者, 发现心脏上 FAPI 的摄取情况与既往冠心病病史、年龄和左心室射血分数相关。Heckmann 等^[39]对 229 例患有转移癌的患者心脏 FAPI 的摄取程度和分布特征进行了更进一步的探讨, FAPI 信号强度的增加与代谢改变 (包括甲状腺代谢状态减退、超重和糖尿病), 以及胸部接受放疗有关, 局灶的放射性浓聚与冠状动脉疾病、心血管危险因素的存在和阿司匹林的摄入有关。

七、小结和展望

活化的成纤维细胞特异性表达 FAP, 是纤维化初始阶段的标志。利用 FAPI PET 显像能够显示纤维化重构的早期过程, 组织对比度高。另一方面, 靶向 FAP 的治疗也在尝试探索, 在动脉粥样硬化小鼠模型中, FAP 缺失减缓实验性动脉粥样硬化进展, 增加斑块稳定性^[40]。在血管紧张素 II 和前列腺素诱导的心脏损伤的小鼠模型中, 靶向 FAP 的嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 免疫治疗的实验组小鼠的纤维化均明显减少, 收缩和舒张功能都得到了部分恢复^[31]。以上研究提示未来以 FAP 为靶点的心血管疾病的治疗手段值得进一步探讨。

综上所述, 目前在心血管领域的初步探索提示利用 FAPI 显示心肌纤维化重构过程具有独特的优势, 但缺乏较大样本的系统性研究, FAPI 摄取机制不明, 对于 FAPI 显像结果的临床意义有待明确, 未来需要更多的研究探讨 FAPI PET 显像在心脏疾病诊断和治疗中的应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 古宇帆: 论文撰写; 汪蕾: 文献检索、论文修改; 方纬: 论文审阅及修改

参 考 文 献

- [1] Metra M, Teerlink JR. Heart failure [J]. *The Lancet* 2017, 390 (10106): 1981-1995. DOI:10.1016/s0140-6736(17)31071-1.
- [2] Braunwald E. Heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 1-20. DOI:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [3] Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases; influence on cardiac form and function [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1285-1342. DOI:10.1152/physrev.00012.2007.
- [4] Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality [J]. *Circulation*, 2006, 114(1): 32-39. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613414.
- [5] Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(25): 2414-2421. DOI:10.1016/j.jacc.2008.03.018.
- [6] Jellis CL, Kwon DH. Myocardial T₁ mapping: modalities and clinical applications [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014, 4(2): 126-137. DOI:10.3978/j.issn.2223-3652.2013.09.03.
- [7] 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.
- [8] Darby IA, Laverdet B, Bonté F, et al. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2014, 7: 301-311. DOI:10.2147/CCID.S50046.
- [9] Micallef L, Vedrenne N, Billet F, et al. The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(Suppl 1): S5. DOI:10.1186/1755-1536-5-S1-S5.
- [10] Desmoulière A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2003, 83(12): 1689-1707. DOI:10.1097/01.lab.0000101911.53973.90.
- [11] Ivey MJ, Tallquist MD. Defining the cardiac fibroblast [J]. *Circ J*, 2016, 80(11): 2269-2276. DOI:10.1253/circj.CJ-16-1003.
- [12] Nagaraju CK, Robinson EL, Abdesslem M, et al. Myofibroblast phenotype and reversibility of fibrosis in patients with end-stage heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18): 2267-2282. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.049.
- [13] Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 449-467. DOI:10.1016/j.jacbs.2019.02.006.
- [14] 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.
- [15] Zhu W, Guo F, Wang Y, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 accumulation in myocardial infarction in a patient with neuroendocrine carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(12): 1020-1022. DOI:10.1097/RLU.0000000000003334.
- [16] 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*, 2022, 29(5): 2254-2261. DOI:10.1007/s12350-021-02603-z.
- [17] Diekmann J, Koenig T, Zwadlo C, et al. Molecular imaging identifies fibroblast activation beyond the infarct region after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(14): 1835-1837. DOI:10.1016/j.jacc.2021.02.019.
- [18] 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.
- [19] Christia P, Bujak M, Gonzalez-Quesada C, et al. Systematic characterization of myocardial inflammation, repair, and remodeling in a mouse

- model of reperfused myocardial infarction[J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(8): 555-570. DOI:10.1369/0022155413493912.
- [20] Nagaraju CK, Dries E, Popovic N, et al. Global fibroblast activation throughout the left ventricle but localized fibrosis after myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10801. DOI:10.1038/s41598-017-09790-1.
- [21] Kessler L, Kupusovic J, Ferdinandus J, et al. Visualization of fibroblast activation after myocardial infarction using ^{68}Ga -FAPI PET[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(10): 807-813. DOI:10.1097/RLU.0000000000003745.
- [22] Yuan T, Wang X. ^{68}Ga -FAPI PET/MRI in coronary heart disease[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(6): 3608-3610. DOI:10.1007/s12350-021-02667-x.
- [23] Chandra P, Nath S, Krishnamoorthy J, et al. Incidental detection of ischemic myocardium on ^{68}Ga -FAPI PET/CT[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 55(4): 194-198. DOI:10.1007/s13139-021-00704-8.
- [24] Frangogiannis NG, Shimoni S, Chang SM, et al. Active interstitial remodeling; an important process in the hibernating human myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(9): 1468-1474. DOI:10.1016/s0735-1097(02)01792-8.
- [25] de Haas HJ, van den Borne SW, Boersma HH, et al. Evolving role of molecular imaging for new understanding: targeting myofibroblasts to predict remodeling[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1254: 33-41. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06476.x.
- [26] Asosingh K, Erzurum S. Mechanisms of right heart disease in pulmonary hypertension (2017 Grover Conference Series)[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1): 2045893217753121. DOI:10.1177/2045893217753121.
- [27] Xing HQ, Gong JN, Chen BX, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI imaging and cardiac magnetic resonance in detection of myocardial fibrosis in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(5): 2728-2730. DOI:10.1007/s12350-020-02517-2.
- [28] 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.
- [29] Wang L, Zhang Z, Zhao Z, et al. ^{68}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.
- [30] Lin K, Chen X, Xue Q, et al. Diffuse uptake of [^{68}Ga]Ga-FAPI 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 麻广宇,徐白萱,张锦明.成纤维细胞激活蛋白抑制剂在核医学诊疗中的应用[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090. Ma GY, Xu BX, Zhang JM, et al. Application of fibroblast activation protein inhibitors in the diagnosis and treatment of nuclear medicine[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [37] Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using ^{68}Ga -FAPI PET/CT[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 614997. DOI:10.3389/fcvm.2021.614997.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Stein S, Weber J, Nusser-Stein S, et al. Deletion of fibroblast activation protein provides atheroprotection[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1060-1069. DOI:10.1093/cvr/cvaa142.

(收稿日期:2022-01-05)