

SPECT 及 PET 探针在特发性肺纤维化中的显像研究进展

刘璐伊 石怡凡 邓晓云 朱小华

华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科, 武汉 430030

通信作者: 朱小华, Email: evazhu@vip.sina.com

【摘要】 特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不清的进行性纤维化性间质性肺病,主要临床表现为进行性加重的呼吸困难伴干咳,其典型病理特征为成纤维细胞的过度活化以及大量细胞外基质的沉积。IPF 早期诊断困难,治疗选择有限且存在明显局限性,患者预后不良。SPECT 和 PET 作为分子影像的先进代表,能够在解剖结构出现异常之前反映细胞功能异常,进而实现 IPF 早期诊断和治疗方案的优化。该文综述了 IPF 的分子影像靶点及相应的 SPECT 和 PET 探针的研究进展。

【关键词】 特发性肺纤维化;分子探针;体层摄影术,发射型计算机,单光子;正电子发射断层显像术;发展趋势

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2500703)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231129-00123

Progress in tracers for SPECT and PET imaging of idiopathic pulmonary fibrosis

Liu Junyi, Shi Yifan, Deng Xiaoyun, Zhu Xiaohua

Department of Nuclear Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Zhu Xiaohua, Email: evazhu@vip.sina.com

【Abstract】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive fibrotic interstitial lung disease with an unclear etiology, characterized clinically by worsening dyspnea and dry cough. Its typical pathological features include excessive activation of fibroblasts and deposition of abundant extracellular matrix. Early diagnosis of IPF is challenging, treatment options are limited with significant constraints, and patients have a poor prognosis. SPECT and PET, as advanced representatives of molecular imaging, can reflect cellular functional abnormalities before anatomical structural abnormalities appear, thereby facilitating early diagnosis of IPF and optimization of treatment strategies, leading to improved prognosis. This review summarizes the research progress on molecular imaging targets and corresponding SPECT and PET probes in IPF.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Molecular probes; Tomography, emission-computed, single-photon; Positron-emission tomography; Trends

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2500703)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231129-00123

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是临床最常见的一种特发性间质性肺炎,主要症状为进行性加重的呼吸困难,常伴干咳^[1]。全球 IPF 的发病率和患病率存在较大差异^[2],近年来我国 IPF 病例呈上升趋势^[3]。

IPF 的发病机制尚不明确,曾被认为是炎症反应性疾病,目前认为与早期肺泡上皮细胞的反复损伤和异常修复有关^[4],其主要病理特征是成纤维细胞的过度活化以及大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积^[5]。目前应用于临床的抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布仅可减慢 IPF 患者肺功能下降,而无法消除已形成的纤维化灶,因此该病预后不良,患者确诊后的中位生存期只有 3~5 年,早期诊断和治疗对患者至关重要^[6]。高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)是目前 IPF 主要的诊断方法,但其典型征象常在晚期才显现,往往导致最佳干预时机的错过,因此迫切需要研发能够早期识别和监测 IPF 疾病进展的精准评估手段。

SPECT 和 PET 是分子影像的先进代表,能够在解剖结构出现异常之前发现细胞功能异常。近年来,多种靶向 IPF

相关靶点的 SPECT 和 PET 探针应运而生,这些探针大多针对肺纤维化的典型病理改变(成纤维细胞活化、ECM 沉积)、可能的发病机制(炎症反应)及继发改变(血管渗漏、乏氧等)而设计,本文将对相关靶点和对应探针的研究现状进行综述。

一、成纤维细胞活化显像

1. 靶向成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)显像。局灶性肌成纤维细胞的持续激活是纤维化疾病的共同特征^[7]。在纤维化过程中,大量高表达 FAP 的肌成纤维细胞聚集于结缔组织,使 FAP 成为追踪成纤维细胞活化的有价值的分子靶点。如今,放射性核素标记的 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)探针已开始广泛应用于多种肿瘤及非肿瘤疾病的评估^[8-10]。Rosenkrans 等^[11]用⁶⁸Ga-FAPI-46 对博来霉素诱导的肺纤维化(bleomycin induced pulmonary fibrosis, BPF)模型小鼠进行 PET/CT 显像,结果显示在疾病早期,模型组小鼠肺部 CT 表现未见明显异常,但探针摄取值比对照组高 2 倍,并随纤维化的形成增加进一步升高。此外,

探针摄取值与 FAP 表达水平相一致,表明⁶⁸Ga-FAPI-46 用于 BPF 小鼠 PET/CT 显像时能够定量纤维化肺组织 FAP 的表达,具有临床转化价值。Röhrich 等^[12]对肺癌伴纤维化间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)患者行⁶⁸Ga-FAPI-46 动态 PET/CT 扫描,发现患者肺部肿瘤与纤维化病灶的时间活度曲线不同,提示⁶⁸Ga-FAPI-46 PET/CT 显像有助于区分病变性质。此外, Yang 等^[13]使用⁶⁸Ga-FAPI-04 对各分型 ILD 患者肺组织 FAP 表达情况进行了综合分析,发现 FAP 表达量与肺纤维化分型和肺功能变化相关,提示靶向 FAP 的 PET/CT 显像有助于及时捕捉肺纤维化的进展,为早期干预提供时机。

2. 靶向生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)显像。研究表明,人和鼠成纤维细胞均有 SSTR 表达,给予生长抑素类似物帕西瑞肽(pasireotide; SOM230)治疗可明显改善肺纤维化模型鼠的预后,证实其可作为肺纤维化的干预靶点之一^[14]。Lebtahi 等^[15]研究发现,对于 IPF 患者、系统性硬化症伴 ILD(systemic sclerosis with ILD, SSc-ILD)患者和健康受试者,¹¹¹In-奥曲肽(octreotide) SPECT/CT 显像显示 2 种疾病患者的肺部探针摄取水平高于健康对照组,且 IPF 患者的摄取值高于 SSc-ILD 患者,摄取值与肺功能指标的恶化密切相关。Ambrosini 等^[14]采用⁶⁸Ga-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)-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(1-Nal3-octreotide, NOC)对 IPF 患者和非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)患者进行 PET/CT 显像,结果显示 IPF 患者探针高摄取部位在 HRCT 上呈网格影或蜂窝影;NSIP 患者探针摄取水平低于 IPF 患者,对应的 HRCT 征象为磨玻璃影,只有 IPF 患者中 SUV_{max} 和疾病程度之间表现出线性相关性,通过显示 IPF 患者的 SSTR 过度表达,该探针评估采用生长抑素类似物的治疗可能具有重要意义。

二、ECM 沉积显像

1. 上皮间充质转化相关靶点显像。在纤维化的发病过程中,关键参与者包括含有 α_v 亚型的整合素($\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_v\beta_8$),其可激活细胞因子转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 而启动纤维化过程^[16]。

整合素 $\alpha_v\beta_6$ 是第一个被鉴定出在肺纤维化病程中发挥重要作用的整合素。靶向整合素 $\alpha_v\beta_6$ 的 SPECT/CT 显像研究尚处于临床前研究阶段,应用¹¹¹In-二乙烯三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)-A20FMDV2 或⁹⁹Tc^m-联胍尼克酰胺(hydrazinonicotinamide, HYNIC)-cHK 均可检测到 BPF 模型小鼠肺组织中整合素 $\alpha_v\beta_6$ 的高水平表达^[17-18]。然而,¹¹¹In-DTPA-A20FMDV2 的应用受到口腔及皮肤等本底摄取的严重干扰,这可能限制其在肺纤维化评估中的应用。⁹⁹Tc^m-HYNIC-cHK 在评估肺纤维化时具有较高的灵敏度,⁹⁹Tc^m 半衰期(6.02 h)与肽的代谢半衰期相近,且实际应用中更经济易得,可能更利于临床转化。目前,靶向整合素 $\alpha_v\beta_6$ 的 PET/CT 探针¹⁸F-氟苯甲酸(fluorobenzoic acid, FB)-A20FMDV2 和¹⁸F-氟丙基(fluoropropyl, FP)-R₀1-MG-F2 已应用于肺纤维化临床研究^[19-20],2 种探针均可成功量化受试者肺中整合素 $\alpha_v\beta_6$ 的表达水平。

整合素 $\alpha_v\beta_3$ 与肌成纤维细胞的促纤维化信号传导有

关^[21]。靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的正电子探针¹⁸F-氟丙酰基(fluoropropionyl, FPP)-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)₂ 在 BPF 模型大鼠中能够成功量化肺部整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的表达,反映肺纤维化的病理特征^[22]。

纤连蛋白(fibronectin)表达上调可见于肿瘤、纤维化等病理情况。NJB2 是一种靶向 ECM 的纳米抗体,可以特异性识别并结合纤连蛋白可变剪接区 IIIB 型外显子结构域(extradomain IIIB, EIIB),Jailkhani 等^[23]应用⁶⁴Cu-NJB2 探针对于 BPF 模型小鼠进行 PET/CT 显像,发现探针摄取值的增高与 EIIB 表达水平升高相一致,成功实现了病理性 ECM 成分改变的可视化。

2. 靶向胶原纤维显像。胶原纤维在肺间质的过度沉积是肺纤维化重要的特征之一,主要表现为 I 型胶原和 III 型胶原含量与比例失衡^[24]。在 BPF 模型小鼠中,靶向 I 型胶原的探针⁶⁸Ga-胶原蛋白结合探针#8(collagen binding probe #8, CBP8)表现出良好的病灶识别灵敏度和高靶本比,肺部探针摄取值与肺组织胶原含量线性相关^[25]。在 IPF 患者中,⁶⁸Ga-CBP8 PET/CT 可以检测到 HRCT 上尚未显现的胶原沉积,实现了对纤维化灶的早期识别^[26]。

血小板膜糖蛋白 VI(glycoprotein VI, GP VI)因具有与多种 ECM 纤维(如胶原 I~III, 纤连蛋白等)相互作用的特点而成为 ECM 显像靶点^[27]。Muzard 等^[28]研发了靶向 GP VI 的 SPECT 探针⁹⁹Tc^m-胶原结合肽(collagelin),在 BPF 模型小鼠中证实了其显像纤维化的能力。Isser 等^[29]使用探针⁶⁴Cu-GP VI-可结晶片段(crystallizable fragment, Fc)对 BPF 小鼠进行 PET/CT 显像,结果显示肺纤维化区域探针摄取值明显高于健康肺组织区,并且优于¹⁸F-FDG,该探针的摄取值不受炎症反应水平变化的影响,与肺纤维化严重程度相关。

赖氨酰氧化酶在纤维化过程中的表达增加和催化活性提高会导致醛赖氨酸(Allysine)、I 型和 III 型胶原的大量生成,Allysine 可以发生缩合反应,将胶原蛋白交联进而促进稳定的 ECM 形成,加剧纤维化进程^[30]。Wahsner 等^[31]使用靶向 Allysine 的探针⁶⁸Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-二乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1-glutaric acid-4,7-diacetic acid, NODAGA)-吡啶(indole)对 BPF 小鼠进行 PET/CT 显像,发现模型组小鼠肺部探针的摄取值高于对照组且与肺内 Allysine 表达量密切相关,该探针可通过检测肺纤维化过程中 Allysine 表达量的变化而提供肺纤维化病灶的动态信息。

三、炎症反应显像

1. 糖代谢显像。¹⁸F-FDG 是目前应用最为广泛的代谢显像剂。肺纤维化形成过程中糖代谢的改变发挥着关键作用,在肺纤维化动物模型和 IPF 患者中均发现肺纤维化区域 FDG 摄取增加,FDG 的主要转运体葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)表达水平增加,且 GLUT1 在病灶区域红细胞和炎性细胞上均有表达。在¹⁸F-FDG PET/CT 显像中,IPF 患者病灶部位的高摄取可能是由于炎性细胞和红细胞对¹⁸F-FDG 摄取的增加所致,而非肺泡细胞代谢率的提高,这种现象可能是由于新血管生成导致的,因此,¹⁸F-FDG PET/CT 可用于反映肺纤维化中的炎性细胞浸润,并间接反映新血管生成^[32]。结合 IPF 患者的 HRCT 影像,发现在 HRCT 尚未显示异常的区域已经出现了¹⁸F-FDG 的高摄取,

这些区域在后续的 HRCT 检查中表现出纤维化特征^[32-33]。综上,¹⁸F-FDG PET/CT 在早期识别 IPF 方面比 HRCT 更敏感,¹⁸F-FDG 摄取水平也可以作为预测 IPF 病程的一个独立因素。

然而,在抗纤维化治疗的显像研究中,¹⁸F-FDG 对不同治疗策略的响应存在不一致性。BPF 小鼠经吡非尼酮治疗后,肺部¹⁸F-FDG 摄取明显降低,但 IPF 患者经吡非尼酮或尼达尼布治疗后,肺部¹⁸F-FDG 摄取与治疗前相比无明显差异,1 年的随访期间,应用¹⁸F-FDG PET/CT 未能有效鉴别进展型与非进展型 IPF 患者^[34]。但在另一项临床研究中,IPF 患者接受磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抑制剂奥米利塞(omipalisib)治疗后,肺部纤维化区域¹⁸F-FDG 摄取减低,与疗效一致^[35]。这种疗效评估的不稳定可能由于细胞糖代谢的改变并非纤维化形成所特有,¹⁸F-FDG 用于评价肺纤维化的特异性欠佳。此外,动物模型与患者实际病程不完全吻合,加之患者的治疗依从性及反应性个体差异较大。因此,对于疗效评估效能的研究结果解读还需结合所选药物的作用机制、剂量、疗程等因素综合分析。

2. 靶向单核巨噬细胞显像。越来越多研究表明巨噬细胞产生促炎、促纤维化因子,活跃于 IPF 全病程,且巨噬细胞的大量聚集往往提示预后不良^[36]。因此,靶向巨噬细胞的探针在肺纤维化进展监测与疗效预测中具有应用价值。

活化的巨噬细胞表达叶酸受体(folate receptor, FR) β ^[37]。Schmiering 等^[38]的研究表明 IPF 患者及 BPF 小鼠离体肺组织中 FR β 的表达增高且与纤维化严重程度相关。靶向 FR 探针 3'-氮杂-2'-¹⁸F-氟化叶酸(3'-Aza-2'-¹⁸F-fluorofolic acid, ¹⁸F-AzaFol)的 PET/CT 显像显示 BPF 小鼠肺组织的摄取高于对照组,该探针可通过反映巨噬细胞的活性而实现对肺纤维化病情的评估。C-C 类趋化因子受体 2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)表达于单核-巨噬细胞,IPF 患者体内 CCR2 阳性细胞增多并大量分泌细胞因子募集成纤维细胞,刺激胶原纤维过量产生^[39]。Brody 等^[40]用 CCR2 特异性探针⁶⁴Cu-DOTA-第一细胞外环反向肽(extracellular loop 1 inverso, ECL1i)对博来霉素诱导和放射诱导的 2 种肺纤维化模型鼠进行了 PET/CT 显像,结果显示 2 种模型小鼠肺部探针摄取值均高于对照组,且与 CCR2 阳性细胞浸润水平及纤维化程度相关,应用吡非尼酮或白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 阻滞剂治疗可以降低探针摄取水平。进一步临床研究显示,IPF 患者⁶⁴Cu-DOTA-ECL1i 的高摄取部位与肺组织 CCR2 阳性细胞浸润部位对应,有潜力筛选适合吡非尼酮治疗的 IPF 患者^[40]。

半胱氨酸组织蛋白酶(cysteine cathepsin protease, CCP)能够溶解弹性纤维和胶原纤维而参与肺纤维化 ECM 沉积和组织重构的过程,在肺纤维化区域,活化的肺泡巨噬细胞高表达 CCP,提示 CCP 可作为了解肺泡巨噬细胞状态和肺纤维化进展的指标^[41]。BMV101 是一种靶向 CCP 的活性基探针(activity based probes, ABPs)^[42]。Withana 等^[42]的研究表明,探针⁶⁴Cu-BMV101 能够评估肺纤维化小鼠巨噬细胞活化状态和肺纤维化的进展;进一步将⁶⁸Ga-BMV101 应用于 IPF 患者和未分类肺纤维化患者,PET/CT 显示 IPF 患者肺纤维化灶探针摄取明显高于健康对照组,但未分类肺纤维化患者

肺部探针摄取较健康组无明显差异,该现象提示⁶⁸Ga-BMV101 在肺纤维化的鉴别诊断中具有应用价值。

3. 靶向趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)显像。多中心 IPF 患者支气管肺泡灌液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的转录组学研究证实了患者 BALF 内细胞 CXCR4 的表达水平可以作为预测 IPF 患者生存率和病死率的参数^[43]。Derlin 等^[44]的研究显示 IPF 患者肺纤维化病灶高度摄取 CXCR4 探针⁶⁸Ga-pentixafor,使用吡非尼酮治疗 6~12 周后,探针摄取值的高低与患者肺功能情况密切相关,提示靶向 CXCR4 的 PET/CT 显像有助于预测吡非尼酮疗效。

4. 免疫细胞相关其他靶点显像。白细胞募集为炎症反应的特征之一。Bondue 等^[45]应用可与白细胞表面巯基共价结合的探针¹⁸F-4-氟苯甲酰胺基-N-乙胺基马来酰亚胺(4-fluorobenzamido-N-ethylamino-maleimide, FBEM)对 BPF 小鼠进行 PET/CT 显像,并与¹⁸F-FDG 进行对比。结果显示,早期炎症反应期至后期纤维化期,模型鼠肺部的¹⁸F-FDG 高摄取持续可见,而对¹⁸F-FBEM 的摄取仅在早期炎症反应期高于对照组,¹⁸F-FDG 与¹⁸F-FBEM 联合用于肺纤维化显像可实现对肺组织代谢活性和白细胞募集情况的同时监测。

四、血管渗漏显像

纤维化过程中,血管内皮的损伤造成血管内液体和血浆蛋白等渗漏到组织间隙,即发生血管渗漏^[46]。大分子蛋白如白蛋白和转甲状腺素蛋白等仅在病理条件下才会漏出,成为血管渗漏的标志,DOTA-血浆蛋白结合配体(plasma protein-binding ligand, PPB)-01 和 DOTA-PPB-03 是分别靶向白蛋白和转甲状腺素蛋白的血清蛋白结合配体,通过应用¹⁷⁷Lu-DOTA-PPB-01/03 进行的 SPECT/CT 显像和⁴⁴Sc-DOTA-PPB-01/03 进行的 PET/CT 显像,在 BPF 模型小鼠中成功显示出模型组与对照组小鼠肺部的差异,初步验证了这些探针在早期肺损伤期显像中的可行性^[47-48]。

五、乏氧显像

研究已证明缺氧与 IPF 的发展之间存在直接联系,缺氧通过增加 ECM 沉积加剧纤维化的进程^[49]。Tanguy 等^[50]应用乏氧探针¹⁸F-氟咪索硝唑(fluoromisonidazole, FMISO)对 BPF 小鼠行 PET/CT 显像,发现模型组小鼠在纤维化早期对探针摄取即明显高于对照组且高摄取区域后期呈典型纤维化 CT 征象,提示¹⁸F-FMISO 具有早期识别肺纤维化的潜力。然而,Porter 等^[51]将¹⁸F-FMISO 应用于 IPF 患者时,发现患者肺部¹⁸F-FMISO 摄取与对照组差异不明显,¹⁸F-FMISO 在 IPF 患者中的应用价值有待进一步研究。

六、总结与展望

近年来,针对 IPF 的无创性分子影像探针发展迅速,特别是新型 SPECT 和 PET 探针的研发和应用在一定程度上弥补了传统影像评价手段的不足(表 1,2)。这些探针为 IPF 的早期识别、病程分期、疗效评估和预后判断提供了潜在可靠的解决方案,同时也有助于进一步了解 IPF 的病理学机制。

在现有的探针中,靶向成纤维细胞激活蛋白的探针如⁶⁸Ga-FAPI-46 等的研究较多,有望在 IPF 的病情评估和鉴别诊断中发挥重要作用,但目前仍缺乏大样本临床研究;靶向胶原纤维沉积的探针⁶⁸Ga-CBP8 可用于早期识别纤维化病灶,值得进一步研究;反映炎症反应的 CCR2 探针⁶⁴Cu-DOTA-ECL1i

表 1 用于肺纤维化显像的 SPECT 探针

类型	探针	靶点	阶段	参考文献
靶向活化的成纤维细胞显像	¹¹¹ In-奥曲肽	生长抑素受体 2	临床研究	[15]
靶向细胞外基质组分显像	¹¹¹ In-DTPA-A20FMDV2	整合素 α _v β ₆	临床前研究	[17]
	^{99m} Tc ^m -HYNIC-cHK	整合素 α _v β ₆	临床前研究	[18]
	^{99m} Tc ^m -collagelin	血小板膜糖蛋白 VI	临床前研究	[28]

注:collagelin 为胶原结合肽, DTPA 为二乙烯三胺五乙酸, HYNIC 为联胍尼克酰胺

表 2 用于肺纤维化显像的 PET 探针

类型	探针	靶点	阶段	参考文献
靶向活化的成纤维细胞显像	⁶⁸ Ga-FAPI-46	FAP	临床研究	[11-12]
	⁶⁸ Ga-FAPI-04	FAP	临床研究	[13]
	⁶⁸ Ga-DOTA-NOC	生长抑素受体	临床研究	[14]
靶向细胞外基质组分显像	¹⁸ F-FB-A20FMDV2	整合素 α _v β ₆	临床研究	[19]
	¹⁸ F-FP-R ₀ 1-MG-F2	整合素 α _v β ₆	临床研究	[20]
	¹⁸ F-FPP-RGD ₂	整合素 α _v β ₃	临床前研究	[22]
	⁶⁴ Cu-NJB2	纤连蛋白	临床前研究	[23]
	⁶⁸ Ga-CBP8	I 型胶原	临床研究	[25-26]
	⁶⁴ Cu-GP VI-Fc	血小板膜糖蛋白 VI	临床前研究	[29]
	⁶⁸ Ga-NODAGA-indole	醛赖氨酸	临床前研究	[31]
炎症反应显像	¹⁸ F-FDG	葡萄糖转运体	临床研究	[32-35]
	¹⁸ F-AzaFol	叶酸受体 β	临床前研究 ^a	[38]
	⁶⁴ Cu-DOTA-ECL1i	C-C 类趋化因子受体 2	临床研究	[40]
	⁶⁴ Cu/ ⁶⁸ Ga-BMV101	半胱氨酸组织蛋白酶	临床研究	[42]
	⁶⁸ Ga-pentixafor	趋化因子受体 4	临床研究	[44]
	¹⁸ F-FBEM	白细胞表面巯基	临床前研究	[45]
	血管渗漏显像	⁴⁴ Sc/ ¹⁷⁷ Lu-DOTA-PPB-01/03	白蛋白和转甲状腺素蛋白	临床前研究
乏氧显像	¹⁸ F-FMISO	乏氧细胞	临床研究	[50-51]

注: AzaFol 为 3'-氮杂-2'-¹⁸F-氟化叶酸, BMV101 为一种靶向半胱氨酸组织蛋白酶的活性基探针, CBP 为胶原蛋白结合探针, DOTA 为 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸, ECL1i 为第一细胞外环反向肽, FAP 为成纤维细胞激活蛋白, FAPI 为 FAP 抑制剂, FB 为氟苯甲酸, FBEM 为 4-氟苯甲酰胺基-N-乙胺基马来酰亚胺, FMISO 为氟咪唑硝唑, FP 为氟丙基, FPP 为氟丙酰基, GP VI-Fc 为血小板膜糖蛋白 VI-可结晶片段, NJB 为一种靶向细胞外基质的纳米抗体, NOC 为 1-萘丙氨酸 3-奥曲肽, NODAGA-indole 为 1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4, 7-二乙酸-吡啶, PPB 为血浆蛋白结合配体, RGD 为精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸。^a 已投入其他疾病(非特发性肺纤维化)的临床研究应用

及 CXCR4 探针⁶⁸Ga-pentixafor 具有筛选适合吡非尼酮治疗的 IPF 患者的潜力, 并有望在疗效监测上取得突破。

今后的临床前研究可以进一步筛选新靶点, 推进探针的研发与优化, 提高探针特异性、稳定性、安全性。期待未来进一步的多中心临床试验, 以明确探针在 IPF 患者中的使用特性, 为患者管理提供精准指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘琚伊: 文献整理、论文撰写; 石怡凡、邓晓云: 论文修改; 朱小华: 研究指导、论文修改及审阅

参 考 文 献

- [1] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205 (9): e18-e47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- [2] Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Res, 2021, 22 (1): 197. DOI: 10.1186/s12931-021-01791-z.
- [3] Chua F, Low S, Chai GT, et al. Knowledge gaps in fibrotic interstitial lung disease in pan-Asian populations: data not missing at random? [J]. Lancet Respir Med, 2023, 11 (6): 502-504. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00125-X.
- [4] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Lancet, 2017, 389 (10082): 1941-1952. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
- [5] King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (1): 92-99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
- [6] Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28 (151): 180100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.
- [7] Distler J, Györfi AH, Ramanujam M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15 (12): 705-730. DOI: 10.1038/s41584-019-0322-7.
- [8] 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/ema.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/ema.j.cn321828-20211102-00380.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Ambrosini V, Zompatori M, De Luca F, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT allows somatostatin receptor imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: preliminary results[J]. J Nucl Med, 2010, 51(12): 1950-1955. DOI:10.2967/jnumed.110.079962.
- [15] Lebtahi R, Moreau S, Marchand-Adam S, et al. Increased uptake of ¹¹¹In-octreotide in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Nucl Med, 2006, 47(8): 1281-1287.
- [16] Tschumperlin DJ. Matrix, mesenchyme, and mechanotransduction[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(Suppl 1): S24-S29. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-320MG.
- [17] John AE, Luckett JC, Tatler AL, et al. Preclinical SPECT/CT imaging of $\alpha_v\beta_6$ integrins for molecular stratification of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Nucl Med, 2013, 54(12): 2146-2152. DOI:10.2967/jnumed.113.120592.
- [18] Liu H, Gao L, Yu X, et al. Small-animal SPECT/CT imaging of cancer xenografts and pulmonary fibrosis using a ^{99m}Tc-labeled integrin $\alpha_v\beta_6$ -targeting cyclic peptide with improved *in vivo* stability[J]. Biophys Rep, 2018, 4(5): 254-264. DOI:10.1007/s41048-018-0071-1.
- [19] Lukey PT, Coello C, Gunn R, et al. Clinical quantification of the integrin $\alpha_v\beta_6$ by [¹⁸F]FB-A20FMDV2 positron emission tomography in healthy and fibrotic human lung (PETAL Study)[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(4): 967-979. DOI:10.1007/s00259-019-04586-z.
- [20] Kimura RH, Wang L, Shen B, et al. Evaluation of integrin $\alpha_v\beta_6$ cystine knot PET tracers to detect cancer and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4673. DOI:10.1038/s41467-019-11863-w.
- [21] Han H, Zhang Y, Peng G, et al. Extracellular PKM2 facilitates organ-tissue fibrosis progression[J]. iScience, 2021, 24(10): 103165. DOI:10.1016/j.isci.2021.103165.
- [22] Hiroyama S, Matsunaga K, Ito M, et al. Usefulness of ¹⁸F-FPP-RGD₂ PET in pathophysiological evaluation of lung fibrosis using a bleomycin-induced rat model[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(13): 4358-4368. DOI:10.1007/s00259-022-05908-4.
- [23] Jaikhani N, Ingram JR, Rashidian M, et al. Noninvasive imaging of tumor progression, metastasis, and fibrosis using a nanobody targeting the extracellular matrix[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(28): 14181-14190. DOI:10.1073/pnas.1817442116.
- [24] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis; therapeutic translation for fibrotic disease[J]. Nat Med, 2012, 18(7): 1028-1040. DOI:10.1038/nm.2807.
- [25] Désogère P, Tapias LF, Hariri LP, et al. Type I collagen-targeted PET probe for pulmonary fibrosis detection and staging in preclinical models[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(384): eaaf4696. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf4696.
- [26] Montesi SB, Izquierdo-Garcia D, Désogère P, et al. Type I collagen-targeted positron emission tomography imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: first-in-human studies[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 258-261. DOI:10.1164/rccm.201903-0503LE.
- [27] Moroi M, Jung SM. Platelet glycoprotein VI: its structure and function[J]. Thromb Res, 2004, 114(4): 221-233. DOI:10.1016/j.thromres.2004.06.046.
- [28] Muzard J, Sarda-Mantel L, Loyau S, et al. Non-invasive molecular imaging of fibrosis using a collagen-targeted peptidomimetic of the platelet collagen receptor glycoprotein VI[J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5585. DOI:10.1371/journal.pone.0005585.
- [29] Isser S, Maurer A, Reischl G, et al. Radiolabeled GP VI-Fc for PET imaging of multiple extracellular matrix fibers: a new look into pulmonary fibrosis progression[J]. J Nucl Med, 2023, 64(6): 940-945. DOI:10.2967/jnumed.122.264552.
- [30] Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell[J]. J Cell Biochem, 2003, 88(4): 660-672. DOI:10.1002/jcb.10413.
- [31] Wahsner J, Désogère P, Abston E, et al. ⁶⁸Ga-NODAGA-indole: an allysine-reactive positron emission tomography probe for molecular imaging of pulmonary fibrogenesis[J]. J Am Chem Soc, 2019, 141(14): 5593-5596. DOI:10.1021/jacs.8b12342.
- [32] El-Chemaly S, Malide D, Yao J, et al. Glucose transporter-1 distribution in fibrotic lung disease: association with [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxyglucose-PET scan uptake, inflammation, and neovascularization[J]. Chest, 2013, 143(6): 1685-1691. DOI:10.1378/chest.12-1359.
- [33] Win T, Screaton NJ, Porter JC, et al. Pulmonary ¹⁸F-FDG uptake helps refine current risk stratification in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(5): 806-815. DOI:10.1007/s00259-017-3917-8.
- [34] Bondue B, Castiaux A, Van Simaey G, et al. Absence of early metabolic response assessed by ¹⁸F-FDG PET/CT after initiation of antifibrotic drugs in IPF patients[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 10. DOI:10.1186/s12931-019-0974-5.
- [35] Lukey PT, Harrison SA, Yang S, et al. A randomised, placebo-controlled study of omipalisib (PI3K/mTOR) in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2019, 53(3): 1801992. DOI:10.1183/13993003.01992-2018.
- [36] Byrne AJ, Maher TM, Lloyd CM. Pulmonary macrophages: a new therapeutic pathway in fibrosing lung disease? [J]. Trends Mol Med, 2016, 22(4): 303-316. DOI:10.1016/j.molmed.2016.02.004.
- [37] Low PS, Kularatne SA. Folate-targeted therapeutic and imaging agents

- for cancer[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2009, 13(3): 256-262. DOI:10.1016/j.cbpa.2009.03.022.
- [38] Schniering J, Benešová M, Brunner M, et al. ¹⁸F-AzaFol for detection of folate receptor-β positive macrophages in experimental interstitial lung disease—a proof-of-concept study[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2724. DOI:10.3389/fimmu.2019.02724.
- [39] Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(12): 1517-1536. DOI:10.1164/rccm.201712-24100C.
- [40] Brody SL, Gunsten SP, Luehmann HP, et al. Chemokine receptor 2—targeted molecular imaging in pulmonary fibrosis. A clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 78-89. DOI:10.1164/rccm.202004-11320C.
- [41] Koslowski R, Knoch K, Kuhlisch E, et al. Cathepsins in bleomycin-induced lung injury in rat[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(3): 427-435. DOI:10.1183/09031936.03.00112903.
- [42] Withana NP, Ma X, McGuire HM, et al. Non-invasive imaging of idiopathic pulmonary fibrosis using cathepsin protease probes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19755. DOI:10.1038/srep19755.
- [43] Prasse A, Binder H, Schupp JC, et al. BAL cell gene expression is indicative of outcome and airway basal cell involvement in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(5): 622-630. DOI:10.1164/rccm.201712-25510C.
- [44] Derlin T, Jaeger B, Jonigk D, et al. Clinical molecular imaging of pulmonary CXCR4 expression to predict outcome of pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2021, 159(3): 1094-1106. DOI:10.1016/j.chest.2020.08.2043.
- [45] Bondue B, Sherer F, Van Simaey G, et al. PET/CT with ¹⁸F-FDG- and ¹⁸F-FBEM-labeled leukocytes for metabolic activity and leukocyte recruitment monitoring in a mouse model of pulmonary fibrosis[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(1): 127-132. DOI:10.2967/jnumed.114.147421.
- [46] Shea BS, Brooks SF, Fontaine BA, et al. Prolonged exposure to sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists exacerbates vascular leak, fibrosis, and mortality after lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 43(6): 662-673. DOI:10.1165/ajrccm.2009-03450C.
- [47] Schniering J, Borgna F, Siwowska K, et al. *In vivo* labeling of plasma proteins for imaging of enhanced vascular permeability in the lungs[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11): 4995-5004. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00606.
- [48] Müller C, Farkas R, Borgna F, et al. Synthesis, radiolabeling, and characterization of plasma protein-binding ligands: potential tools for modulation of the pharmacokinetic properties of (radio)pharmaceuticals[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(9): 2372-2383. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.7b00378.
- [49] Tzouveleakis A, Harokopos V, Paparountas T, et al. Comparative expression profiling in pulmonary fibrosis suggests a role of hypoxia-inducible factor-1alpha in disease pathogenesis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(11): 1108-1119. DOI:10.1164/rccm.200705-6830C.
- [50] Tanguy J, Goirand F, Bouchard A, et al. [¹⁸F]FMISO PET/CT imaging of hypoxia as a non-invasive biomarker of disease progression and therapy efficacy in a preclinical model of pulmonary fibrosis: comparison with the [¹⁸F]FDG PET/CT approach[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10): 3058-3074. DOI:10.1007/s00259-021-05209-2.
- [51] Porter JC, Win T, Erlandsson K, et al. Measurement of hypoxia in the lung in idiopathic pulmonary fibrosis: an F-MISO PET/CT study[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(4): 2004584. DOI:10.1183/13993003.04584-2020.

(收稿日期:2023-11-29)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于参考文献

请按 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》,采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引(Index Medicus)中的格式为准;Index Medicus 未收录者,依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。文献 DOI 号著录在该条文献最后,并需列出中文参考文献的英文表述(双语著录)。作者必须将参考文献与其原文核对无误。

本刊编辑部