

## PET 显像在放射性心脏损伤早期检测中的研究进展

王倩楠<sup>1</sup> 郝锐<sup>2</sup> 宋丽薇<sup>3</sup> 崔曹哲<sup>2</sup> 马柠<sup>1</sup> 杨帅<sup>2</sup> 李思进<sup>2</sup> 武志芳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学医学影像学院,太原 030001;<sup>2</sup>山西医科大学第一医院核医学科、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心,太原 030001;<sup>3</sup>山西医科大学第一医院全科医疗科,太原 030001

通信作者:武志芳, Email: wuzhifang01@163.com

**【摘要】** 放射性心脏损伤(RIHD)是胸部恶性肿瘤患者放疗的常见并发症和非癌症死亡的主要原因之一,严重影响患者的临床结局和生活质量。PET 显像能够对心肌血流灌注、心肌代谢异常、心脏交感神经紊乱、心肌纤维化和炎症病变进行评估,在 RIHD 的早期诊断和检测中具有重要价值。该文就 PET 显像在 RIHD 早期检测中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 辐射损伤;放射疗法;心脏;正电子发射断层显像术;发展趋势

**基金项目:** 中央引导地方科技发展资金项目(YDZJSX2021B013);山西省基础研究计划(202203021212048)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230429-00117

### Progress of PET imaging in the early detection of radiation-induced heart disease

Wang Qiannan<sup>1</sup>, Xi Rui<sup>2</sup>, Song Liwei<sup>3</sup>, Cui Caozhe<sup>2</sup>, Ma Ning<sup>1</sup>, Yang Shuai<sup>2</sup>, Li Sijin<sup>2</sup>, Wu Zhifang<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>College of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University; Collaborative Innovation Center for Molecular Imaging of Precision Medicine, Taiyuan 030001, China; <sup>3</sup>Department of General Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Wu Zhifang, Email: wuzhifang01@163.com

**【Abstract】** Radiation-induced heart disease (RIHD) is a common complication of radiotherapy and one of the main causes of non-cancer death in patients with thoracic malignant tumors, which seriously affects the clinical outcome and quality of life of patients. PET imaging is able to assess myocardial perfusion, abnormal myocardial metabolic, cardiac sympathetic disorders, myocardial fibrosis and inflammation, and is of great value in the early diagnosis and detection of RIHD. This article reviews the progress of PET imaging in the early detection of RIHD.

**【Key words】** Radiation injuries; Radiotherapy; Heart; Positron-emission tomography; Trends

**Fund program:** Central Guidance for Local Scientific and Technology Development Fund Projects (YDZJSX2021B013); Basic Research Program of Shanxi Province(202203021212048)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230429-00117

放疗是恶性肿瘤患者综合治疗的重要方式之一,可明显改善患者的预后及生活质量。然而,辐射引起的剂量依赖性心脏毒性有时甚至会超过放疗带来的益处。放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)是胸部肿瘤放疗引起的一系列心脏结构和功能损伤的统称<sup>[1-2]</sup>,由于心脏毒性症状出现较晚且不可逆转,常导致疾病进展<sup>[3]</sup>。因此,对 RIHD 进行早期诊断、检测和干预至关重要。

RIHD 发病机制复杂,尚未完全阐明。内皮细胞受损、DNA 损伤、氧化应激、心肌细胞凋亡、炎症病变和纤维化是其发生的关键因素。辐射直接作用于心肌细胞导致其 DNA 破坏、活性氧增加,引起心肌细胞凋亡与代谢改变<sup>[4]</sup>。与此同时,放疗可致内皮细胞受损,促进血小板聚集、粘附并形成微血栓,导致心肌细胞内组织缺血和氧化应激,进而诱导促炎环境形成与心肌纤维化<sup>[5]</sup>。多项指南强调了对接受潜在心脏毒性放疗或辅助放疗的患者进行心血管成像连续监测

的重要性<sup>[6-7]</sup>,但超声心动图、心脏 MRI(cardiac MRI, CMR)和 SPECT 心肌血流灌注显像在肿瘤心脏病学领域的应用仍存在不足<sup>[8]</sup>。PET 显像分辨率高、均匀性好,已在多种原因导致的心肌血流灌注及代谢、交感神经功能、心肌炎性病变及纤维化等的研究中发挥作用,并在 RIHD 的早期诊断中具有应用前景。本文就近年来 PET 显像在 RIHD 早期检测中的研究进展进行综述。

### 一、PET 灌注显像在 RIHD 早期检测中的应用

PET 心肌血流灌注显像因具有低辐射、高敏感的优势,可以实现对心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)和心肌血流储备(myocardial flow reserve, MFR)的定量分析,评估心血管和微血管循环状态,对 RIHD 具有一定的预测价值。目前常用的显像剂主要有<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O、<sup>82</sup>Rb、<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O 等,主要评价指标有 MBF、MFR、心功能参数等。上述 3 种显像剂在 RIHD 方面的临床应用均已报道。<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 为 MBF 无创

测量的“金标准”<sup>[9]</sup>,有学者将其用于乳腺癌患者 RIHD 研究,发现放疗后 2 个月、8 个月冠状动脉左前降支配心肌节段 MBF 较基线减低,与所受辐射剂量相关<sup>[10]</sup>。另有研究对 35 例接受胸部放疗的恶性肿瘤患者行<sup>82</sup>Rb PET/CT 心肌灌注显像,发现心脏整体和左前降支局部 MFR 与心脏所受平均辐射剂量存在明显负相关<sup>[11]</sup>。同时,基于晚期乳腺癌患者的<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET/CT 心肌灌注显像研究发现,高达 50% 的接受局部辅助放疗者存在 MFR 下降<sup>[12]</sup>。以上研究均表明,不同显像剂的 PET 心肌灌注显像能够用于 RIHD 患者的早期检测和定量分析,且心脏损伤程度与放疗方案的选择及所受辐射剂量密切相关。

此外,动物实验研究发现,相较于整体心功能参数,局部心功能参数(如室壁运动、室壁增厚等)更加灵敏,照射后 6 个月、12 个月时局部室壁运动异常范围进一步扩大<sup>[13-14]</sup>。然而,值得注意的是,1 项基于 20 例乳腺癌患者放疗后<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET/CT 显像的研究发现,仅 1 例患者出现前壁心肌灌注缺损,且静息 MBF 和 MFR 在照射区和非照射区并无明显差异,提示心脏损伤早期灌注改变可能并不常见,MFR 的轻度降低可能与心脏微血管功能损伤有关<sup>[15]</sup>。

## 二、PET 代谢显像在 RIHD 早期检测中的应用

系列研究已经证实 RIHD 症状出现前常可能伴随心肌能量代谢的异常<sup>[16-17]</sup>。RIHD 发生时,心肌代谢底物由脂肪酸的有氧代谢转变为葡萄糖的无氧糖酵解,表现为相应心肌节段葡萄糖摄取增加<sup>[18]</sup>。同时,炎症细胞募集也会导致炎症病变部位葡萄糖代谢活动增高。当前用于诊断心肌能量重构的 PET 显像剂有<sup>18</sup>F-FDG、<sup>11</sup>C-乙酸盐、<sup>11</sup>C-乙酰乙酸盐等,其中<sup>18</sup>F-FDG 应用最为广泛。Jo 等<sup>[19]</sup>在对 103 例接受根治性手术切除乳腺癌患者的 PET/CT 随访中发现,接受放疗患者心肌 FDG 摄取明显增加,与心肌所受辐射剂量有关。闫蕊等<sup>[20]</sup>利用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像和 CMR 共同评价 RIHD Beagle 犬模型心肌代谢能量重构,发现 PET/CT 显像能够较早 CMR 更早地识别辐射引起的心肌代谢异常。以上研究均提示,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 可以用于检测 RIHD 的发生发展,早期识别心肌葡萄糖能量代谢异常。此外,有小样本研究利用<sup>18</sup>F-FDG PET/MR 成像评估左侧乳腺癌患者基线和接受标准放疗后 1 个月的心肌炎性病变情况,发现 PET/MR 成像对 RIHD 所致早期急性心肌炎性反应变化敏感,可以辅助疾病活动监测并指导治疗<sup>[21]</sup>。但受 FDG 生理性摄取的干扰,应用<sup>18</sup>F-FDG PET 炎性病变显像时鉴别诊断至关重要。

目前,其他底物来源的反映心肌能量重构的 PET 显像剂,如反映脂肪酸代谢 [<sup>11</sup>C-棕榈酸、氟-18-6-硫-十七烷酸 (<sup>18</sup>F] fluoro-6-thia-heptadecanoic acid, <sup>18</sup>F-FTHA) 等]、线粒体氧化代谢 [<sup>11</sup>C-乙酸盐、<sup>18</sup>F-3-(3-氟丙基)-2-苯基-2,3-二氢苯并噻唑 [3-(3-fluoropropyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo [d] thiazole, FPBT] 和酮体代谢 (<sup>11</sup>C-乙酰乙酸盐) 等的显像剂,在 RIHD 方面的应用尚未见报道,但已被用于化疗所致心血管代谢异常的定量评估<sup>[22]</sup>。Mota 等<sup>[23]</sup>研究设计了新型<sup>18</sup>F 标记的分子探针<sup>18</sup>F-FPBT,用于直接检测化疗诱导心脏毒性动物模型体内氧化应激改变,并发现其在健康动物体内具有良好的生物分布,在心脏毒性大鼠模型中心脏摄取率明显更高 ( $P < 0.05$ ),提示<sup>18</sup>F-FDG 以外的其他底物来源的

PET 能量代谢显像剂在检测 RIHD 中同样具有应用潜能。

## 三、PET 交感神经受体显像在 RIHD 早期检测中的应用

心脏自主神经功能显像能够在左心室射血分数下降前反映心肌神经元的完整性和心肌拟交感神经支配状况,有助于明确病因及指导治疗<sup>[24]</sup>。RIHD 可引起自主神经功能紊乱<sup>[25]</sup>,导致心律失常、心肌缺血和心力衰竭等疾病的发生<sup>[26-27]</sup>。目前<sup>11</sup>C-间羟基麻黄碱 (meta-hydroxyephedrine, mHED)、<sup>18</sup>F-6-氟多巴胺 (6-<sup>18</sup>F-fluorodopamine, <sup>18</sup>F-FDA)、<sup>18</sup>F-间氟苯胍 (meta-fluorobenzylguanidine, mFBG) 等均可用于 PET 交感神经受体显像。<sup>11</sup>C-HED 具有较高的神经元选择性及较长的保留时间,可以评估 MBF 和交感神经功能状况,但<sup>11</sup>C 的短半衰期限制了其临床应用<sup>[28]</sup>。<sup>18</sup>F 及其他长半衰期核素标记的显像剂在交感神经活力显像方面具备潜能<sup>[29-30]</sup>,有望用于 RIHD 的研究。

## 四、PET 纤维化显像在 RIHD 早期检测中的应用

放射性心肌纤维化是放疗的潜在致命临床并发症,也是 RIHD 的最后阶段。成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 为纤维化的特定标志物,在炎症病变和细胞纤维化相关的疾病中表达明显,辐射诱发心脏损伤时 FAP 被激活,导致心肌纤维化的发生<sup>[31-32]</sup>。Heckmann 等<sup>[33]</sup>的研究表明,在具有包括放疗史在内的心血管危险因素转移性癌症患者中,更容易观察到 FAP 抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 的局灶性心脏摄取 ( $P < 0.001$ )。随后有研究利用 RIHD 大鼠模型进行验证,发现大鼠受损心肌 FAPI 的明显摄取与放射自显影和免疫组织化学染色观察到的损伤位置一致,进一步证实基于 FAPI 的 PET/CT 显像能够早期监测 RIHD<sup>[34]</sup>。此外,FAPI 在健康心脏中具有很低的背景活性,无需通过饮食调控进行心肌抑制即可辅助评估病理性心肌炎性病变,展现出巨大优势,但用于 RIHD 的检测尚未见报道。有研究发现 3 例有免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 相关心肌炎证据的患者<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT 显像时,心肌中位 SUV 均高于非心肌炎患者,表明 FAPI PET/CT 显像有望用于 RIHD 心肌炎性病变评估,辅助癌症患者心脏危险分层<sup>[35]</sup>。但受患者自身心血管危险因素影响,FAPI 显像可能对检测 RIHD 没有特异性<sup>[36]</sup>。

## 五、PET 炎性病变显像在 RIHD 早期检测中的应用

RIHD 在引起心肌缺血的同时,常常伴随心肌炎性病变的发生<sup>[37-38]</sup>。目前报道较多的 PET 心肌炎性反应显像剂除上述提及的<sup>18</sup>F-FDG、FAPI,还有<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)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE) 等。当前已有研究将其用于 ICIs 相关心肌炎性反应诊断,发现所有患者的<sup>68</sup>Ga-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽 (Tyr3-octreotide, TOC) PET/CT 图像上左心室出现病理性心肌摄取 (9/9),而仅部分患者在 CMR 上证实了心肌炎性病变 (3/8),提示<sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT 结合免疫相关标志物是早期检测 ICIs 相关心肌炎性反应的高灵敏方法<sup>[39]</sup>。但目前其应用还十分有限,仍需进一步研究明确其预测价值和最佳时间窗口,以期在 RIHD 检测中发挥效用。

## 六、小结与展望

目前 PET 显像检测 RIHD 仍处于研究阶段,各类显像剂

也正处于探索研发和不断扩展应用阶段,同时面临着价格昂贵、具有电离辐射等问题。但凭借着卓越的诊断效能、高空间分辨率等优势,PET 显像有望成为 RIHD 早期诊断及检测的有效方法。未来如能联合心脏生物标志物、多模态分子影像新技术,以及肿瘤心脏病学专家等的综合评估,PET 显像将有望更大限度地预测和检测心脏毒性,指导放疗方案的制定和执行,为权衡肿瘤治疗方案与心血管毒性间的利弊关系提供依据,使更多患者获益。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王倩楠:研究实施,论文撰写;郗锐、崔曹哲、马柠、杨帅、李思进:研究指导、论文修改;宋丽薇、武志芳:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC Scientific Expert Panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(7): 905-927. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.006.
- Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128-2138. DOI:10.7150/ijbs.35460.
- Velusamy R, Nolan M, Murphy A, et al. Screening for coronary artery disease in cancer survivors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review [J]. *JACC CardioOncol*, 2023, 5(1): 22-38. DOI:10.1016/j.jacc.2022.12.007.
- Siaravas KC, Katsouras CS, Sioka C. Radiation treatment mechanisms of cardiotoxicity: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6272. DOI:10.3390/ijms24076272.
- Wang KX, Ye C, Yang X, et al. New insights into the understanding of mechanisms of radiation-induced heart disease [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(1): 12-29. DOI:10.1007/s11864-022-01041-4.
- Totzeck M, Aide N, Bauersachs J, et al. Nuclear medicine in the assessment and prevention of cancer therapy-related cardiotoxicity: prospects and proposal of use by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(3): 792-812. DOI:10.1007/s00259-022-05991-7.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 171-190. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1504-1524. DOI:10.1002/ehf.1957.
- Sciagrà R, Lubberink M, Hyafil F, et al. EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(4): 1040-1069. DOI:10.1007/s00259-020-05046-9.
- Żyromska A, Małkowski B, Wiśniewski T, et al. <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1088): 20170653. DOI:10.1259/bjr.20170653.
- Groarke JD, Divakaran S, Nohria A, et al. Coronary vasomotor dysfunction in cancer survivors treated with thoracic irradiation [J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(6): 2976-2987. DOI:10.1007/s12350-020-02255-5.
- Nehmeh SA, Fox JJ, Schwartz J, et al. A pilot study of <sup>13</sup>N-ammonia cardiac PET imaging to assess subacute cardiotoxicity following adjuvant intensity-modulated radiotherapy for locally advanced breast cancer [J]. *Clin Imaging*, 2020, 68: 283-290. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.07.026.
- Song J, Yan R, Wu Z, et al. <sup>13</sup>N-ammonia PET/CT detection of myocardial perfusion abnormalities in Beagle dogs after local heart irradiation [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 605-610. DOI:10.2967/jnumed.116.179697.
- 朱君艳, 宋建波, 闫蕊, 等. <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET 门控心肌灌注显像观察 Beagle 犬心脏局部放疗后血流及功能动态变化 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(7): 471-475. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.004.
- Zhu JY, Song JB, Yan R, et al. Dynamic changes in blood flow and function of the heart using <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET gated myocardial perfusion imaging in Beagle dogs after local heart irradiation [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(7): 471-475. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.004.
- Rasmussen T, Kjær A, Lassen ML, et al. No changes in myocardial perfusion following radiation therapy of left-sided breast cancer: a positron emission tomography study [J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(5): 1923-1932. DOI:10.1007/s12350-019-01949-9.
- Zeng Z, Xu P, He Y, et al. Acetylation of Atp5f1c mediates cardiomyocyte senescence via metabolic dysfunction in radiation-induced heart damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4155565. DOI:10.1155/2022/4155565.
- Barjaktarovic Z, Merl-Pham J, Braga-Tanaka I, et al. Hyperacetylation of cardiac mitochondrial proteins is associated with metabolic impairment and sirtuin downregulation after chronic total body irradiation of ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5239. DOI:10.3390/ijms20205239.
- Thackeray JT, Bengel FM. Molecular imaging of myocardial inflammation with positron emission tomography post-ischemia: a determinant of subsequent remodeling or recovery [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(9): 1340-1355. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.05.026.
- Jo IY, Lee JW, Kim WC, et al. Relationship between changes in myocardial F-18 fluorodeoxyglucose uptake and radiation dose after adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy in patients with breast cancer [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 666. DOI:10.3390/jcm9030666.
- 闫蕊, 宋建波, 郭敏, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像与心脏磁共振成像对 Beagle 犬局部辐射后心脏损伤的诊断 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(1): 27-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.006.
- Yan R, Song JB, Guo M, et al. Experimental study of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging and cardiac MRI in diagnosis of radiation-induced myocardial injury in Beagle dogs [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(1): 27-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.006.
- Chau OW, Islam A, Lock M, et al. PET/MRI assessment of acute cardiac inflammation 1 month after left-sided breast cancer radiation therapy [J]. *J Nucl Med Technol*, 2023, 51(2): 133-139. DOI:10.2967/jnmt.122.264960.

- [22] Kelly JM, Babich JW. PET tracers for imaging cardiac function in cardio-oncology[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(3): 247-260. DOI:10.1007/s11886-022-01641-4.
- [23] Mota F, Pell VR, Singh N, et al. A reactivity-based <sup>18</sup>F-labeled probe for PET imaging of oxidative stress in chemotherapy-induced cardiotoxicity[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(1): 18-25. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.1c00496.
- [24] Zelt JGE, deKemp RA, Rotstein BH, et al. Nuclear imaging of the cardiac sympathetic nervous system: a disease-specific interpretation in heart failure[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): 1036-1054. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.01.042.
- [25] Stendahl JC, Kwan JM, Pucar D, et al. Radiotracers to address unmet clinical needs in cardiovascular imaging, part 1: technical considerations and perfusion and neuronal imaging[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(5): 649-658. DOI:10.2967/jnumed.121.263506.
- [26] Todica A, Siebermair J, Schiller J, et al. Assessment of right ventricular sympathetic dysfunction in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine SPECT/CT study[J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(6): 2402-2409. DOI:10.1007/s12350-018-01545-3.
- [27] Zelt J, Wang JZ, Mielniczuk LM, et al. Positron emission tomography imaging of regional versus global myocardial sympathetic activity to improve risk stratification in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(6): e012549. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.121.012549.
- [28] Hiroshima Y, Manabe O, Naya M, et al. Quantification of myocardial blood flow with <sup>11</sup>C-hydroxyephedrine dynamic PET: comparison with <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O PET[J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(4): 1118-1125. DOI:10.1007/s12350-017-1140-4.
- [29] Chen X, Werner RA, Koshino K, et al. Molecular imaging-derived biomarker of cardiac nerve integrity—introducing high NET affinity PET probe <sup>18</sup>F-AF78[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4446-4458. DOI:10.7150/thno.63205.
- [30] Zelt JGE, Britt D, Mair BA, et al. Regional distribution of fluorine-18-fluorobenguane and carbon-11-hydroxyephedrine for cardiac PET imaging of sympathetic innervation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(7): 1425-1436. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.09.026.
- [31] Wang G, Yang Q, Wu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity in pressure overload heart failure using [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(2): 465-474. DOI:10.1007/s00259-022-05984-6.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Wei Y, Sun Y, Liu J, et al. Early detection of radiation-induced myocardial damage by [<sup>18</sup>F] AIF-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.
- [35] Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 614997. DOI:10.3389/fcvm.2021.614997.
- [36] 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.
- [37] Bengel FM, Ross TL. Emerging imaging targets for infiltrative cardiomyopathy: inflammation and fibrosis[J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(1): 208-216. DOI:10.1007/s12350-018-1356-y.
- [38] Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8): 503-522. DOI:10.1038/s41569-020-0347-2.
- [39] Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003594. DOI:10.1136/jitc-2021-003594.

(收稿日期:2023-04-29)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

本刊编辑部