

· 心脏炎症反应/纤维化显像 ·

恶性肿瘤药物治疗患者心肌⁶⁸Ga-FAPI-04
摄取特征及相关因素分析

俞小凤 周雅倩 吴倩云 朱胤琰 徐莲 李梁华 王成 刘建军 陈虞梅

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200127

通信作者: 陈虞梅, Email: cymrenji@126.com

【摘要】 目的 探讨⁶⁸Ga-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 PET/CT 在检测恶性肿瘤药物治疗患者心肌损伤中的应用价值。方法 回顾性分析 2021 年 8 月至 2024 年 3 月间在上海交通大学医学院附属仁济医院行⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 显像评估恶性肿瘤药物治疗的 164 例患者, 包括左心室心肌(LVM)⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取阳性组 63 例[男 36 例、女 27 例, 年龄(66.7±9.6)岁]和阴性组 101 例[男 42 例、女 59 例, 年龄(55.2±14.1)岁]。分析⁶⁸Ga-FAPI-04 心肌摄取的类型及部位; 采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis 秩和检验比较组间心肌 SUV_{max} 的差异; 采用二元 logistic 回归分析研究性别、年龄、体质指数(BMI)、既往冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)史、左心室射血分数(LVEF)、吸烟史、高血压、糖尿病、癌症类型及免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗史等临床因素预测 LVM ⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取的价值。结果 LVM ⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取阳性组中 50 例(79.4%, 50/63)表现为局灶型摄取, 7 例(11.1%, 7/63)表现为多灶型摄取, 6 例(9.5%, 6/63)表现为弥漫型摄取; 共检测到 127 个病灶, 大多数在室间隔(37.8%, 48/127)。阳性组和阴性组心肌 SUV_{max} 分别为 4.00(3.10, 5.40)和 1.31(1.20, 1.40), 差异具有统计学意义($z = -10.82, P < 0.001$)。阳性组局灶型、多灶型和弥漫型心肌摄取 SUV_{max} 分别为 4.00(3.00, 5.10)、7.60(3.60, 9.30)、3.95(3.05, 5.05), 差异无统计学意义($H = 3.81, P = 0.149$); 不同病变部位心肌 SUV_{max} 差异亦无统计学意义($H = 1.51, P = 0.825$)。年龄、既往冠心病史、BMI、LVEF 和 ICIs 治疗史是 LVM ⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取阳性的独立预测因素[比值比(OR): 0.87~10.43, 均 $P < 0.05$]。结论 ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 是一种潜在的诊断恶性肿瘤药物治疗患者心肌损伤的新型显像方式。

【关键词】 药物疗法, 联合; 心室功能, 左; 喹啉类; 同位素标记; 镓放射性同位素; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机

基金项目: 国家自然科学基金(82102089)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240629-00234

Characteristics and related clinical factors of myocardial ⁶⁸Ga-FAPI-04 uptake in patients treated with anti-tumor therapy

Yu Xiaofeng, Zhou Yaqian, Wu Qianyun, Zhu Yinyan, Xu Lian, Li Lianghua, Wang Cheng, Liu Jianjun, Chen Yumei

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127

Corresponding author: Chen Yumei, Email: cymrenji@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the value of ⁶⁸Ga-fibroblast activation protein inhibitor (FAPI)-04 PET/CT in the detection of myocardial injury in patients treated with anti-tumor therapy. **Methods** A retrospective study was conducted on 164 patients who underwent ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT to evaluate the efficacy of anti-tumor therapy in Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University between August 2021 and March 2024. The patients were divided into ⁶⁸Ga-FAPI-04-positive group ($n = 63$, 36 males, 27 females, age (66.7±9.6) years) and ⁶⁸Ga-FAPI-04-negative group ($n = 101$, 42 males, 59 females, age (55.2±14.1) years) based on the uptake of left ventricular myocardium (LVM). Moreover, FAPI-04 uptake was analyzed based on different types and locations, and the corresponding SUV_{max} differences were analyzed by Kruskal-Wallis rank sum test. The differences of SUV_{max} between ⁶⁸Ga-FAPI-04-positive group and ⁶⁸Ga-FAPI-04-negative group were analyzed by Mann-Whitney *U* test. The clinical factors such as gender, age, body mass index (BMI), previous history of coronary heart disease, left ventricular ejection fraction (LVEF), smoking history, hypertension, diabetes, cancer types and immune checkpoint inhibitors (ICIs) treatment were collected, and their predictive values for LVM ⁶⁸Ga-FAPI-04 uptake were investigated by the

binary logistic regression analysis. **Results** Fifty patients of the ^{68}Ga -FAPI-04-positive group (79.4%, 50/63) showed focal uptake of LVM, 7 patients (11.1%, 7/63) showed multifocal myocardial uptake, and 6 patients (9.5%, 6/63) showed diffuse myocardial uptake. A total of 127 uptake lesions were found, and most of them were located in the septum (37.8%, 48/127). The SUV_{max} of LVM in ^{68}Ga -FAPI-04-positive group and ^{68}Ga -FAPI-04-negative group were 4.00(3.10, 5.40) and 1.31(1.20, 1.40) respectively ($z=-10.82$, $P<0.001$). Differences of the SUV_{max} among focal uptake group, multifocal myocardial uptake group, and diffuse myocardial uptake group were not significantly different (4.00(3.00, 5.10) vs 7.60(3.60, 9.30) vs 3.95(3.05, 5.05); $H=3.81$, $P=0.149$). There is no statistically significant difference either in FAPI uptake among different sites of LVM ($H=1.51$, $P=0.825$). Age, previous history of coronary heart disease, BMI, LVEF and ICIs treatment were independent predictive factors for positive ^{68}Ga -FAPI-04 uptake in the LVM (odds ratio (OR) values: 0.87–10.43, all $P<0.05$). **Conclusion** ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT is a potential new imaging method for the visualization of myocardial injury in patients with anti-tumor therapy.

【Key words】 Drug therapy, combination; Ventricular function, left; Quinolines; Isotope labeling; Gallium radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82102089)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240629-00234

随着肿瘤治疗技术的不断发展,恶性肿瘤患者生存期得到明显延长,许多患者最终并非死于肿瘤本身,肿瘤治疗过程中放化疗、免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 及靶向药物治疗等导致的心脏毒性是其死亡的重要原因^[1]。早期、准确监测肿瘤患者的心肌损伤并积极防治,对延长其生存期及改善其生活质量有重要意义^[2]。

心肌损伤早期表现为心肌成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 激活并分泌高度特异的成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP)^[3]。放射性核素标记的 FAP 抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 可靶向 FAP, 已被初步应用于心肌梗死、肥厚性心脏病、心脏淀粉样病变等疾病中^[4-6]。本研究回顾性纳入 ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 显像评估恶性肿瘤药物治疗疗效的患者, 分析其左心室心肌 (left ventricular myocardium, LVM) ^{68}Ga -FAPI-04 摄取阳性的图像模式, 探讨相关临床因素预测心肌摄取的价值, 为 ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 早期评估恶性肿瘤药物治疗患者的心脏毒性可行性提供参考依据。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2021 年 8 月至 2024 年 3 月间在上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科行 ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 检查评估抗肿瘤药物疗效的 164 例患者。纳入标准: (1) 经病理确诊的恶性肿瘤患者; (2) ^{68}Ga -FAPI PET/CT 检查前 1 个月内有抗肿瘤药物, 包括化疗药物 (烷化剂类、蒽环类、铂类、抗代谢类、紫杉类等)、ICIs 及靶向药物治疗史; (3) 临床病史资料完整。根据视觉分析 LVM 摄取结果, 将患者分成 ^{68}Ga -FAPI-04 摄取阳性组和阴性组: 阳性组 63 例患者中男 36 例、女 27 例, 年龄 (66.7±9.6) 岁; 阴性组 101 例患者中男 42 例、女 59 例, 年龄 (55.2±

14.1) 岁。本研究 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 显像得到本院伦理审查委员会的批准 (批件号: KY2021-182-B), 所有患者签署该显像研究的知情同意书。

2. 显像方法。参照文献^[7]的方法合成 ^{68}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 (简称 ^{68}Ga -FAPI-04), 放化纯 >95%。显像前患者无需特殊准备, 接受静脉注射 ^{68}Ga -FAPI-04 (按照患者体质量 1.8~2.2 MBq/kg) 后休息约 50 min, 排尿后行 PET/CT (uExplorer 或 uMI780, 上海联影医疗科技股份有限公司) 扫描。uMI780 PET 扫描参数: 矩阵 192×192, 层厚 2.68 mm, 每个床位 2 min, 采集 5 个床位; uExplorer PET 扫描参数: 矩阵 192×192, 层厚 2.89 mm, 每个床位 5 min; CT 扫描参数: 管电压 120 kV, 自动电流。应用 CT 图像对 PET 数据衰减校正, 采用迭代法重建后, 将数据传送至 uWS-MI 处理工作站 (上海联影医疗科技股份有限公司) 进行图像处理, 采用 ECToolbox 软件 (埃默里大学, 美国) 自动生成靶心图。

3. 图像分析。 ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 图像由 2 名高年资的核医学科医师分析, 意见不一致时, 经讨论达成共识。对 PET 图像进行视觉评估和定量分析: 由 1 名经验丰富的核医学科医师在上腔静脉根部管腔内勾画直径约 10 mm ROI (并不接触血管内侧管壁), 记录 SUV_{mean} ; 当 LVM 显像剂摄取在视觉上高于邻近上腔静脉血池本底时, 被视为阳性病变, 心肌未见异常显像剂摄取时被视为阴性; 用上述方法勾画病灶 ROI 并不接触左心室血池, 记录阳性病灶的部位、数目及 SUV_{max} 。同时, 将 LVM 摄取类型分成局灶型、多灶型 (2 处以上局部摄取) 及弥漫型。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表

示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。定性资料用频数(百分比)表示。2 组间定量资料的比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,多组间采用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较;定性资料差异的比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素二元 logistic 回归分析探讨临床因素预测左心室 FAPI 摄取阳性的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料组间比较。 ^{68}Ga -FAPI 摄取阳性组及阴性组间年龄、既往冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)史、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、癌症类型及肿瘤药物治疗史差异有统计学意义,而性别、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、高血压及糖尿病差异均

无统计学意义,具体见表 1。

2. 心肌摄取的类型及病变部位。63 例 LVM ^{68}Ga -FAPI-04 摄取阳性患者中,50 例(79.4%)表现为局灶型摄取,7 例(11.1%)表现为多灶型摄取,6 例(9.5%)表现为弥漫型摄取(图 1)。根据左心室靶心图对阳性摄取部位进行分类:共检测到 127 个阳性病灶,大多数位于室间隔 48 个(37.8%),其余分别为下壁 25 个(19.7%)、侧壁 20 个(15.7%)、前壁 19 个(15.0%)及心尖部 15 个(11.8%)。

3. 心肌摄取的定量分析。 ^{68}Ga -FAPI-04 摄取阳性组 LVM SUV_{\max} 为 4.00(3.10, 5.40),阴性组相应指标为 1.31(1.20, 1.40),差异具有统计学意义($z = -10.82, P < 0.001$)。上腔静脉血池 SUV_{mean} 在阳性组和阴性组之间的差异无统计学意义($z = -0.58, P = 0.561$)。局灶型、多灶型和弥漫型心肌摄取 SUV_{\max}

表 1 2 组恶性肿瘤患者的临床资料比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		BMI (kg/m^2 ; $\bar{x} \pm s$)	既往冠心病史 (例)	LVEF (%; $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 (例)	高血压 (例)	糖尿病 (例)
			男	女						
A 组	63	66.7 \pm 9.6	36	27	22.73 \pm 3.95	26	61.68 \pm 6.00	14	20	6
B 组	101	55.2 \pm 14.1	42	59	20.21 \pm 3.45	7	64.74 \pm 4.44	13	20	18
	检验值	-5.68 ^a	3.77 ^b		-4.30 ^a	28.46 ^b	-3.75 ^a	2.47 ^b	3.00 ^b	2.14 ^b
	P 值	<0.001	0.052		0.228	<0.001	<0.001	0.116	0.083	0.144

组别	例数	癌症类型(例)						既往肿瘤药物治疗史(例)				
		胃癌	卵巢癌	胰腺癌	肝癌	结直肠癌	其他类型 ^c	铂类	抗代谢类	紫杉类	ICIs	其他类型 ^d
A 组	63	24	10	4	9	12	4	25	17	10	25	19
B 组	101	51	12	21	6	4	7	96	91	43	57	36
	检验值	19.10 ^b						10.86 ^b				
	P 值	0.002						0.028				

注:A、B 组分别为左心室心肌 ^{68}Ga -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 摄取阳性、阴性组; BMI 为体质指数, ICIs 为免疫检查点抑制剂, LVEF 为左心室射血分数; ^a 为 t 值, ^b 为 χ^2 值; ^c 包括 5 例子宫内膜癌(1 例阳性)、4 例胆囊癌(1 例阳性)、2 例甲状腺癌(2 例阳性); ^d 包括 6 例烷化剂类治疗史(2 例阳性)、17 例蒽环类治疗史(8 例阳性)、32 例靶向药物治疗史(9 例阳性); 冠心病为冠状动脉粥样硬化性心脏病

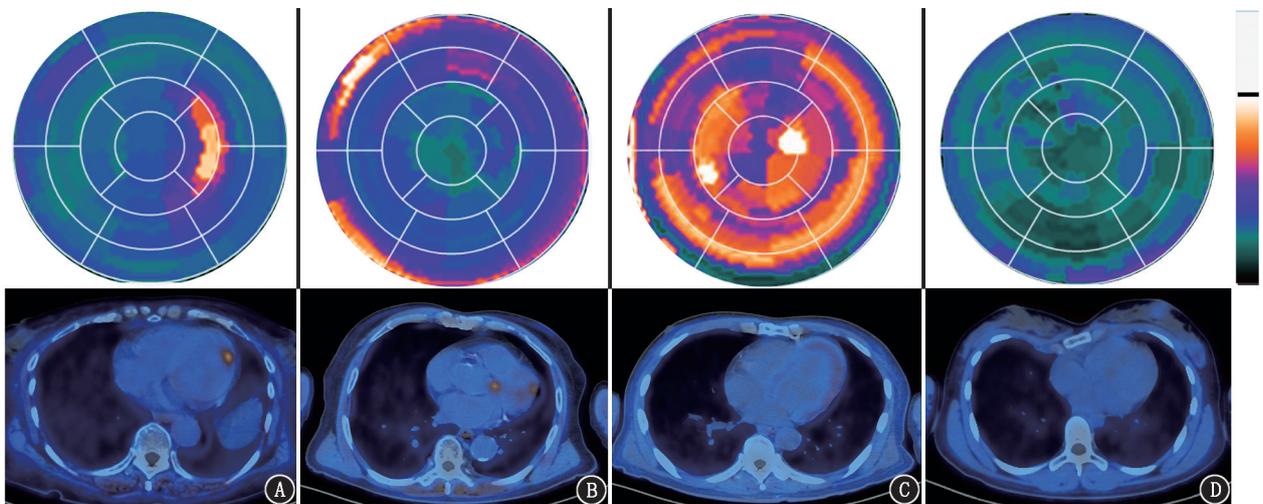


图 1 恶性肿瘤患者不同类型左心室心肌 ^{68}Ga -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 摄取靶心图及显像图。A. 局灶型, 患者男, 年龄 68 岁; B. 多灶型, 患者男, 年龄 71 岁; C. 弥漫型, 患者女, 年龄 66 岁; D. 阴性组, 患者男, 年龄 67 岁

分别为 4.00(3.00,5.10)、7.60(3.60,9.30)、3.95(3.05,5.05), 差异无统计学意义($H=3.81, P=0.149$)。LVM 各病变部位 SUV_{max} 分别为:心尖部 3.30(2.75,5.00)、室间隔 3.75(3.06,5.05)、下壁 3.91(2.80,4.90)、侧壁 3.40(2.75,4.65)、前壁 3.60(2.70,4.90), 差异也无统计学意义($H=1.51, P=0.825$)。

4. 单因素及多因素回归分析。应用相关临床因素(性别、年龄、BMI、既往冠心病史、LVEF、吸烟史、高血压、糖尿病、癌症类型及 ICI 治疗史)对 LVM ^{68}Ga -FAPI-04 摄取进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示年龄、BMI、既往冠心病史、LVEF、癌症类型及 ICI 治疗史可影响左心室心肌 FAPI 摄取结果(表 2)。进一步多因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄、BMI、既往冠心病史、LVEF 和 ICI 治疗史是左心室心肌 FAPI 摄取阳性的独立预测因素, 但年龄、BMI 及 LVEF 的比值比(odds ratio, OR)值趋近于 1, 表明其对于左心室心肌 FAPI 摄取阳性的影响比较小; 而 ICI 治疗史的 OR 值为 2.96(95% CI:1.23~7.12), 既往冠心病史的 OR 值为 10.43(95% CI:3.04~35.76), 表明 ICI 治疗史和既往冠心病史对于左心室心肌 FAPI 摄取阳性的影响更大(表 2)。

表 2 63 例恶性肿瘤患者左心室心肌 ^{68}Ga -FAPI-04 摄取阳性的 logistic 回归分析

因素	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
性别	1.87(0.99~3.54)	0.053	-	-
年龄	1.08(1.05~1.12)	<0.001	1.07(1.03~1.12)	<0.001
BMI	1.20(1.10~1.32)	<0.001	1.20(1.07~1.35)	0.002
LVEF	0.88(0.82~0.95)	0.001	0.87(0.79~0.96)	0.005
既往冠心病史	9.44(3.77~23.61)	<0.001	10.43(3.04~35.76)	<0.001
吸烟史	1.93(0.84~4.44)	0.120	-	-
高血压	1.88(0.92~3.88)	0.085	-	-
糖尿病	0.49(0.18~1.30)	0.150	-	-
癌症类型	1.25(1.06~1.48)	0.010	1.17(0.92~1.50)	0.208
ICI 治疗史	3.05(1.58~5.89)	0.001	2.96(1.23~7.12)	0.015

注: BMI 为体质指数, FAPI 为成纤维细胞激活蛋白抑制剂, ICI 为免疫检查点抑制剂, LVEF 为左心室射血分数, OR 为比值比; - 表示未进行多因素回归分析, 无数据; 冠心病为冠状动脉粥样硬化性心脏病

讨 论

恶性肿瘤药物治疗患者出现心肌损伤, 可诱导心肌炎性反应, 并引发 CFs 等效应细胞激活并分泌心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 有利于室壁结构的保持; 但若 CFs 持续增殖活化并合成过多 ECM, 会导致心肌纤维化, 并使左心室收缩功能进行性降低, 进而导致心力衰竭^[8]。 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 显像靶向活化 CFs 分泌的 FAP, 可对心肌

纤维化早期阶段进行精准评估^[3]。

本研究发现, 抗肿瘤药物治疗后患者 LVM ^{68}Ga -FAPI-04 SUV_{max} 在不同摄取类型组间及不同摄取部位组间均无明显差异。Kessler 等^[9]发现心肌局灶型、弥漫型显像剂摄取模式可能受临床相关因素的影响, 如糖尿病、年龄和 LVEF。Wang 等^[5]对 30 例免疫球蛋白轻链型心脏淀粉样变患者进行分析, 共发现 24 例左心室 FAPI 摄取阳性患者, 其中 20 例表现为左心室弥漫型摄取, 4 例表现为局灶型摄取。在 1 项对 13 例慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者行 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 检查的前瞻性研究中, 10 例患者出现右心室 ^{68}Ga -FAPI 摄取, 且集中在右心室的游离壁, 没有患者出现室间隔摄取^[10]。心肌纤维化是多种心血管疾病发展到一定阶段共同的重要病理过程, FAPI 显像具有在体显示心肌早期修复过程中 CFs 分布范围及程度的临床应用价值^[11-12]。

早期监测肿瘤治疗患者的心功能不全(cancer therapeutics-related cardiac dysfunction, CTRCD)对于肿瘤患者治疗方案的制订至关重要。欧洲心脏病学会推荐应用 LVEF 的变化及相关血清生物标志物来监测 CTRCD^[2]。但由于心脏存在代偿功能, LVEF 异常仅在心肌损伤达到一定程度后出现^[13], 其并不是早期评价 CTRCD 的灵敏及理想指标, 并且由于心超仪器及测量医师的不同, 得出的 LVEF 存在主观差异性。肌钙蛋白是心肌损伤相关标志物, 但对于其在早期诊断中的意义有一定争议; 心肌酶检测 CTRCD 灵敏度较高, 但其升高具有时限性, 且特异性较低^[2,14]。心电图在诊断 CTRCD 所致心律失常方面有一定价值, 但其灵敏度及特异性均较低^[2]。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)的延迟钆增强技术(late gadolinium enhancement, LGE)和 mapping 技术是评估心肌纤维化的常用技术, 但这些序列只能辨别完全纤维化的心肌, 而且需要受检者长时间的配合, 因此临床应用尚未完全普及; 此外, LGE 和 mapping 技术主要通过反映 ECM 增加间接反映激活的 CFs^[15-16]。 ^{18}F -FDG PET/CT 对心肌炎性反应、损伤的评估受多种因素干扰, 如空腹时血糖水平及心脏生理性摄取等, 评估价值有限。而 FAPI 显像可直接靶向 CFs 分泌的 FAP, 实现在体动态观察心肌纤维化的早期演化进程。

本研究发现患者年龄、BMI、既往冠心病史、LVEF 和 ICI 治疗史是 LVM ^{68}Ga -FAPI-04 摄取阳性的独立预测因素。Siebermair 等^[17]回顾性分析行 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 显像的 32 例恶性肿瘤患者, 发现其

中 6 例出现 LVM FAPI 摄取,且摄取情况与年龄、LVEF 及既往冠心病史相关。Heckmann 等^[18]对 229 例患有转移癌的患者进行 FAPI PET 显像,发现左心室 FAPI 摄取增加与甲状腺功能减低、BMI 增加、2 型糖尿病、铂类化疗药物使用及胸部放疗史相关。ICIs 治疗在多种恶性肿瘤中取得突破性进展,但高达 50% 病死率的 ICIs 相关性心肌炎是极具挑战性的不良反应,而⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 检查有助于早期探测恶性肿瘤药物治疗患者的心肌损伤,并及时进行干预,优化临床治疗决策^[19]。

本研究存在一定的局限性。首先,作为单中心的回顾性研究,结果可能存在偏差;其次,入组患者未行治疗前⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT,无法排除其他临床混杂因素导致的心肌⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取;第三,缺乏⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取与心脏不良事件等预后指标的相关性分析;最后,入组患者癌症类型、使用抗肿瘤药物及周期不完全一致,有一定异质性。因此,进一步开展更大样本量的多中心前瞻性研究非常必要。

综上所述,本研究表明,⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 具有早期评估恶性肿瘤药物治疗患者心肌损伤的潜力。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 俞小凤:研究实施、论文撰写;周雅倩、徐莲:统计学分析;吴倩云、朱胤琰:数据收集;李梁华、王成:研究实施;刘建军、陈虞梅:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Dabour MS, George MY, Daniel MR, et al. The cardioprotective and anticancer effects of SGLT2 inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review [J]. *JACC CardioOncol*, 2024, 6(2): 159-182. DOI:10.1016/j.jacc.2024.01.007.
- [2] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244.
- [3] Kersting D, Mavroedi IA, Sattelmeier S, et al. Molecular imaging biomarkers in cardiooncology: a view on established technologies and future perspectives [J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(Suppl 2): 29S-38S. DOI:10.2967/jnumed.122.264868.
- [4] Wang L, Wang Y, Wang J, et al. Myocardial activity at ¹⁸F-FAPI PET/CT and risk for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Radiology*, 2023, 306(2): e221052. DOI:10.1148/radiol.221052.
- [5] Wang X, Guo Y, Gao Y, et al. Feasibility of ⁶⁸Ga-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.
- [6] Zhang M, Quan W, Zhu T, et al. [⁶⁸Ga]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.
- [7] 邢海群,石希敏,董诚岩,等.⁶⁸Ga 标记成纤维细胞活化蛋白抑制剂的临床前实验及初步临床转化研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(8): 480-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191101-00249.
- Xing HQ, Shi XM, Dong CY, et al. Preclinical and clinical translation research of ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor for PET imaging [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(8): 480-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191101-00249.
- [8] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1450-1488. DOI:10.1093/cvr/cvaa324.
- [9] Kessler L, Kupusovic J, Ferdinandus J, et al. Visualization of fibroblast activation after myocardial infarction using ⁶⁸Ga-FAPI PET [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(10): 807-813. DOI:10.1097/RLU.0000000000003745.
- [10] 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.
- [11] Song W, Zhang X, He S, et al. ⁶⁸Ga-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.
- [12] 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.
- [13] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2751-2768. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
- [14] Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 1966-1983. DOI:10.1002/ejhf.2017.
- [15] Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, et al. Myocardial T₁ and T₂ mapping by magnetic resonance in patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(12): 1503-1516. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.050.
- [16] Buck B, Chum AP, Patel M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with ibrutinib-associated cardiotoxicity [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(4): 552-555. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.6869.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.

(收稿日期:2024-06-29)