

¹⁸F-FAPI 对实验性自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠中脊髓纤维化的表征

孙明霞¹ 朱凯¹ 邵翠杰² 刘婷婷² 王春伟¹ 刘彩云¹ 王旭¹

¹滨州医学院附属医院核医学科, 滨州 256603; ²滨州医学院附属医院医学研究中心, 滨州 256603

通信作者: 王旭, Email: wangxubyfy@163.com

【摘要】 目的 探讨¹⁸F 标记的成纤维细胞激活蛋白(FAP)抑制剂(FAPI)PET/CT 在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型小鼠脊髓纤维化评估中的可行性, 并分析其影像学表现与病理结果的相关性。**方法** 该研究为成组设计研究。取 24 只雌性 C57BL/6 小鼠, 采用简单随机法分为 2 组: 18 只用于建立 EAE 模型[采用髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 35-55(MOG₃₅₋₅₅)免疫诱导], 6 只作为对照组。EAE 模型小鼠进一步采用简单随机法分为 3 组: EAE 模型组、吡非尼酮(PFD)干预组和甲氨蝶呤(MTX)干预组, 每组 6 只。自免疫后第 10 至第 30 天, 分别对 PFD 干预组和 MTX 干预组进行药物干预。于免疫后第 30 天行¹⁸F-FAPI PET/CT 显像, 获取脊髓区域 SUV_{max}; 显像后取脊髓组织进行 HE 染色、劳克坚牢蓝(LFB)染色、CD4 免疫荧光染色及纤维化相关因子免疫组织化学(IHC)染色。采用单因素方差分析及 Tukey 事后检验进行多组间比较; 采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析评估影像参数与病理指标之间的相关性。**结果** 剔除 2 只造模未成功小鼠后, 最终 EAE 模型组 5 只、PFD 干预组 6 只、MTX 干预组 5 只纳入分析。HE、LFB、CD4 免疫荧光染色结果均证实 EAE 模型构建成功。¹⁸F-FAPI PET/CT 显像显示, 对照组、EAE 模型组、PFD 干预组和 MTX 干预组脊髓区域 SUV_{max} 分别为 0.26±0.05、0.64±0.11、0.35±0.08 和 0.53±0.06, 组间差异有统计学意义($F=28.76, P<0.001$); EAE 模型组摄取明显高于对照组和 PFD 干预组(q 值: 11.94、9.00, 均 $P<0.001$)。IHC 结果显示, ¹⁸F-FAPI SUV_{max} 与纤维化相关因子阳性面积比呈正相关[FAP: $r_s=0.90$; 转化生长因子- β (TGF- β): $r=0.83$; I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL-1A1): $r_s=0.75$; α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA): $r=0.75$; 均 $P<0.001$]。**结论** ¹⁸F-FAPI PET/CT 可有效反映 EAE 模型小鼠脊髓纤维化程度, 其影像表现与病理结果高度一致。

【关键词】 纤维化; 脊髓疾病; 脑脊髓炎, 自身免疫性, 实验性; 膜蛋白质类; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 小鼠

基金项目: 国家自然科学基金(81771828)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250726-00265

Characterization of ¹⁸F-FAPI on spinal cord fibrosis in experimental autoimmune encephalomyelitis mice

Sun Mingxia¹, Zhu Kai¹, Shao Cuijie², Liu Tingting², Wang Chunwei¹, Liu Caiyun¹, Wang Xu¹

¹Department of Nuclear Medicine, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China; ²Medical Research Center, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China

Corresponding author: Wang Xu, Email: wangxubyfy@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of ¹⁸F-labeled fibroblast activation protein (FAP) inhibitor (FAPI) PET/CT for evaluating spinal cord fibrosis in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), and to analyze the correlation between imaging findings and pathological results. **Methods** This study was a parallel-group design. Twenty-four female C57BL/6 mice were assigned to 2 groups using a simple randomization method: 18 mice were used to establish EAE model via immunization with myelin oligodendrocyte glycoprotein 35-55 (MOG₃₅₋₅₅), and the remaining 6 mice served as the control group. The EAE mice were further divided into three groups using a simple randomization method: the EAE model group, the pirfenidone (PFD) intervention group and the methotrexate (MTX) intervention group, with 6 mice in each group. From day 10 to day 30 post-immunization, the PFD and MTX intervention groups received corresponding drug interventions. On day 30, ¹⁸F-FAPI PET/CT imaging was performed to obtain SUV_{max} in the spinal cord region. After imaging, spinal cord tissues were collected for HE staining, Luxol fast blue (LFB) staining, CD4 immunofluorescence, and immunohistochemical (IHC) staining of fibrosis-related factors. One-way analysis of variance was used for intergroup comparisons, with Tukey test applied

for post-hoc comparisons. Pearson correlation or Spearman rank correlation analysis was conducted to evaluate the relationship between imaging parameters and pathological indicators. **Results** After excluding two mice in which modeling was unsuccessful, 5 mice in the EAE model group, 6 in the PFD intervention group, and 5 in the MTX intervention group were included in the final analysis. HE staining, LFB staining, and CD4 immunofluorescence results confirmed the successful establishment of the EAE model. ^{18}F -FAPI PET/CT imaging revealed statistical differences in spinal cord $\text{SUV}_{\max}$ among the control, EAE, PFD and MTX intervention groups (0.26 ± 0.05 , 0.64 ± 0.11 , 0.35 ± 0.08 , 0.53 ± 0.06 , respectively; $F = 28.76$, $P < 0.001$). The EAE model group showed significantly higher uptake than the control and PFD intervention groups (q values: 11.94 and 9.00, both $P < 0.001$). IHC results demonstrated positive correlations between ^{18}F -FAPI $\text{SUV}_{\max}$ and the positive area ratios of fibrosis-related factors (FAP: $r_s = 0.90$; transforming growth factor- β (TGF- β): $r = 0.83$; collagen type I alpha 1 chain (COL-1A1): $r_s = 0.75$; alpha-smooth muscle actin (α -SMA): $r = 0.75$; all $P < 0.001$). **Conclusion** ^{18}F -FAPI PET/CT can effectively reflect the degree of spinal cord fibrosis in EAE model mice, and its imaging findings are consistent with pathological results.

【Key words】 Fibrosis; Spinal cord diseases; Encephalomyelitis, autoimmune, experimental; Membrane proteins; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Mice

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771828)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250726-00265

脊髓作为中枢神经系统的重要组成部分,在多发硬化、脊髓损伤等疾病中常出现显著的炎症反应^[1-2],并可继发纤维化病变^[3]。纤维化瘢痕会阻碍轴突再生与功能恢复,是神经修复的主要障碍之一^[4]。目前,脊髓纤维化的诊断仍依赖有创活组织检查,亟需建立无创、动态的影像学评估方法。

成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)特异性表达于活化的成纤维细胞膜表面,是纤维化过程的特异性分子靶点^[5]。近年来,以 ^{18}F 标记的FAP抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)为代表的FAPI类示踪剂在肿瘤及纤维化疾病显像中展现出良好的应用前景^[6],但其在脊髓纤维化诊断中的价值尚不明确,尤其缺乏与病理“金标准”的系统对照验证。

实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型可模拟中枢神经系统炎症反应及其继发的纤维化过程,是研究该病理机制的理想载体^[7]。本研究采用EAE小鼠模型,通过 ^{18}F -FAPI PET/CT显像技术对脊髓纤维化进行活体无创评估,并采用免疫组织化学(简称免疫组化)方法分析其与纤维化因子的相关性,旨在验证 ^{18}F -FAPI PET/CT诊断脊髓纤维化的可行性及效能,探索其替代有创病理检查、实现中枢神经系统纤维化无创动态评估的潜力。

材料与方法

一、实验材料

1.实验动物。雌性C57BL/6小鼠24只,9~13周龄,体质量17~19 g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司[生产许可证号:SCXK(鲁)2022 0006]。实验前适应性饲养1周,环境温湿度适宜,自由摄食饮

水。实验方案经滨州医学院附属医院动物伦理委员会批准(审批号:20250107-194),实验过程中尽可能减轻动物痛苦。将24只小鼠按以下方式分组:采用简单随机法取18只建立EAE模型,再采用简单随机法分为3组:即EAE模型组、吡非尼酮(pirfenidone, PFD)干预组、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)干预组,每组6只;剩余6只作为对照组。

2.主要试剂与仪器。PFD、MTX购自美国MedChem-Express公司;抗原髓鞘少突胶质细胞糖蛋白35-55(myelin oligodendrocyte glycoprotein 35-55, MOG₃₅₋₅₅)、百日咳毒素(pertussis toxin, PTX)购自美国Hooke实验室; ^{18}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试剂盒由日本住友公司提供;化学染色与免疫染色试剂及相关抗体均购自武汉赛维尔生物科技有限公司。所用一抗包括:抗CD4抗体;抗FAP抗体;抗转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)抗体;抗I型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1 chain, COL-1A1)抗体;抗 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)抗体;二抗包括免疫染色及免疫组化相应二抗。主要仪器:Biograph mCT Flow 64 PET/CT仪(德国Siemens公司);Nikon Eclipse E100光学显微镜、Nikon Eclipse C1正置荧光显微镜(日本尼康公司)。

二、实验方法

1.EAE模型构建、治疗干预及评分。于建模组的18只小鼠上背部中线至颈部尾侧1 cm处及下背部分别皮下注射0.1 ml MOG₃₅₋₅₅抗原乳剂,每只累计注射0.2 ml;免疫当天(第0天)及次日(第1天)腹腔注射0.1 ml PTX。对照组6只小鼠同部位注射等体积PBS。自免疫后第7天起,按EAE临床症状评

分标准每日评分并记录体质量,持续至第 30 天。建模组中,PFD 干预组小鼠从第 10 天至第 30 天每日腹腔注射 50 mg/kg(按体质量,下同) PFD,MTX 干预组小鼠隔日腹腔注射 2 mg/kg MTX。EAE 评分标准如下:0 分,无症状;1 分,尾部自然下垂,无抵抗力;2 分,尾部张力丧失伴后肢部分瘫痪;3 分,尾部张力丧失伴后肢完全瘫痪;4 分,尾部张力丧失、后肢完全瘫痪,无法翻身;5 分,死亡。

2. ^{18}F -FAPI PET/CT 显像。 ^{18}F -AlF-NOTA-FAPI-04 标记参照文献[8]的方法进行,标记产物放化纯>95.6%。于免疫后第 30 天行 ^{18}F -FAPI PET/CT 显像,经尾静脉按体质量注射 ^{18}F -FAPI(370 MBq/kg),每只小鼠注射剂量为 7.4~11.1 MBq。注射后 50 min 采用异氟烷麻醉小鼠,随后行 PET/CT 显像。扫描参数:管电压 80 kV,管电流 100 mA,进床速度 0.5 cm/min,扫描层厚 3 mm,薄层 1.5 mm,手动重建 0.6 mm,PET 图像经衰减校正后重建。测量图像 $\text{SUV}_{\max}$ 与 SUV_{mean} 。

3. 样本采集。显像结束后,灌注固定小鼠组织,取脊髓等部位,经多聚甲醛固定、脱水、透明、浸蜡、包埋,制备石蜡切片,用于后续染色分析。

4. 病理与免疫细胞染色。(1) HE 染色。石蜡切片脱蜡、水化后行 HE 染色,光学显微镜下观察细胞排列及炎性细胞浸润情况,评估 EAE 模型建立效果。(2) 劳克坚牢蓝(Luxol fast blue, LFB)髓鞘染色。切片脱蜡后行髓鞘染色,光学显微镜下观察髓鞘形态、染色强度及脱髓鞘范围,验证脱髓鞘病理特征。(3) CD4 免疫荧光染色。切片经脱蜡、抗原修复、封闭后,加抗 CD4 一抗(1:200)4℃过夜,次日与二抗花青 3(cyanine 3, Cy3)标记山羊抗兔免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG;1:300)避光温育 50 min;4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)复染核,封片后于荧光显微镜下观察 CD4⁺ T 细胞在脊髓组织中的浸润情况。

5. 免疫组化。石蜡切片经脱蜡、水化后进行抗原修复,在含质量分数 0.3% 过氧化氢的甲醇中 30 min,Tris 缓冲盐溶液(pH 值 7.2)冲洗 3 次。封闭后分别滴加一抗[抗 FAP(1:200)、抗 TGF- β (1:500)、抗 COL-1A1(1:1 000)及抗 α -SMA(1:500)],室温温育 2 h。Tris 缓冲盐溶液洗涤后加二抗辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗兔 IgG(1:200)室温下温育 30 min,3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色。脱水透明后用中性树脂封片。参考文献[9],采用组织化

学评分法进行半定量分析。

6. 统计学处理。采用 GraphPad Prism 10 进行统计分析和绘图。符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间定量数据的比较采用单因素方差分析,若方差齐,采用 Tukey 事后检验进行两两比较;若方差不齐,则采用 Welch 单因素方差分析,并使用 Tamhane T2 事后检验进行两两比较。2 组间定量数据的比较采用两独立样本 t 检验,若方差不齐,则采用 Welch t 检验。采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析评估影像参数与病理指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异或相关性具有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. EAE 模型成功构建及病理特征明确。免疫后第 18 天,2 只小鼠症状评分持续为 0 分,判定为造模失败并予以剔除,模型成功率为 16/18。最终 EAE 模型组 5 只、PFD 干预组 6 只、MTX 干预组 5 只纳入分析。MOC₃₅₋₅₅ 免疫诱导的 EAE 模型在 15~18 d 达到疾病高峰,最高临床评分 ≥ 3 分,之后评分缓慢下降。与对照组相比,EAE 小鼠体质量呈持续下降趋势。免疫第 30 天时,HE 染色显示 EAE 模型组脊髓组织结构紊乱,炎性细胞浸润明显;LFB 染色显示 EAE 小鼠髓鞘蓝染区域碎片化、着色强度降低,提示脱髓鞘改变;免疫荧光分析显示,EAE 模型组脊髓中存在广泛 CD4⁺ T 细胞浸润(对照组: 2.02 ± 0.99 ;EAE 模型组: 16.41 ± 6.87 ; $t = 4.51$, $P = 0.010$)(图 1)。上述结果表明 EAE 模型构建成功,具备典型脊髓炎性反应与脱髓鞘病理特征,为后续研究提供了可靠的模型基础。

2. ^{18}F -FAPI PET/CT 显像反映脊髓纤维化程度。免疫后第 30 天,对照组小鼠活动正常,EAE 模型组小鼠出现尾部卷曲、行动迟缓等持续性运动功能障碍。各组小鼠 ^{18}F -FAPI PET/CT 显像见图 2,脊髓区域摄取定量结果见表 1。结果显示,各组小鼠脊髓区域 $\text{SUV}_{\max}$ 差异有统计学意义($F = 28.76$, $P < 0.001$);其中 EAE 模型组小鼠摄取明显高于对照组和 PFD 干预组(q 值:11.94、9.00,均 $P < 0.001$),MTX 干预组经免疫抑制治疗后,其 $\text{SUV}_{\max}$ 、 SUV_{mean} 与 EAE 模型组相比差异无统计学意义(q 值:3.38、3.88, P 值:0.115、0.059)。

3. 影像结果与病理指标的相关性分析。免疫组化定量评分(表 1)显示,与对照组相比,EAE 模型组脊髓组织中 FAP、TGF- β 、COL-1A1 及 α -SMA 评分均显著提高($t = 12.98$, $P < 0.001$; $t = 4.96$, $P = 0.031$; $q = 12.24$, $P < 0.001$; $q = 12.13$, $P < 0.001$),提示 EAE 模型

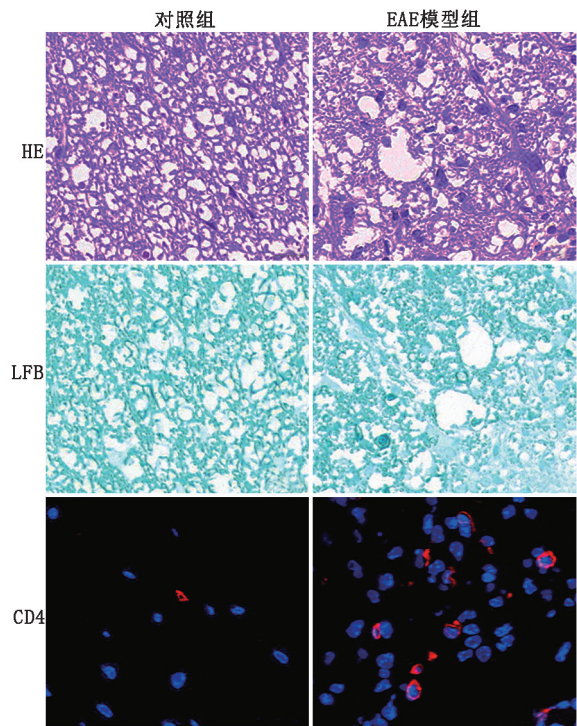


图1 实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠与对照组小鼠的脊髓病理及CD4⁺T细胞浸润情况 HE染色(×60)显示EAE模型组脊髓组织结构紊乱、炎性细胞浸润明显;劳克坚牢蓝(LFB)染色(×60)示髓鞘蓝染碎片化、染色强度降低伴脱髓鞘改变;CD4免疫荧光染色(×60)显示EAE模型组脊髓中CD4⁺T细胞广泛浸润

存在活跃的纤维化进程。PFD 干预后上述指标均显著下降($t=12.59, P<0.01; t=6.00, P=0.021; q=14.66, P<0.001; q=6.58, P<0.001$); MTX 干预后 FAP、COL-1A1 和 α -SMA 评分也明显降低($t=10.41, P=0.001; q=4.15, P=0.040; q=5.37, P=0.007$), 但 TGF- β 未见明显下降($t=2.38, P=0.289$)。整合 4 组数据后相关分析显示, 脊髓 SUV_{max} 与各纤维化因子阳性面积比均呈正相关: FAP, $r_s=0.90$; TGF- β , $r=0.83$; COL-1A1, $r_s=0.75$; α -SMA, $r=0.75$ (均 $P<0.001$), 表明¹⁸F-FAPI PET/CT 影像表现与脊髓纤维化病理进程密切相关, 能够有效反映疾病状态。相关图像见图 3。

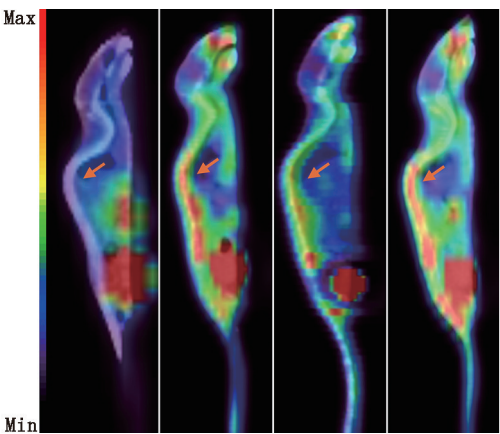


图2 各组小鼠¹⁸F-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)PET/CT融合图像 从左至右依次为对照组、EAE模型组、吡非尼酮(PFD)干预组、甲氨蝶呤(MTX)干预组小鼠;EAE模型组脊髓摄取最高,PFD干预组脊髓摄取较MTX干预组降低更显著,箭头示ROI

讨 论

FAP 在肿瘤、组织重塑及多种良性疾病中高表达^[10-12], 而在健康组织中表达水平较低, 是疾病诊断与治疗的重要分子靶点^[13]。FAPI 类探针具有快速清除和低本底信号的特点^[6], 目前已应用于肾脏纤维化定量分析及肺癌、胰腺癌等肿瘤的临床诊断, 其疾病检出率及效能常高于¹⁸F-FDG, 且尚未见组织毒性的报道, 显示出作为活体可视化分子探针的重要潜力^[14-18]。本研究围绕¹⁸F-FAPI PET/CT 对 EAE 模型小鼠脊髓纤维化的诊断价值展开探讨。在模型构建方面, 病理染色结果显示小鼠脊髓存在以 CD4⁺T 细胞为主的炎性浸润、显著的脱髓鞘病变。这与 Georgiev 等^[19]及 Liu 等^[20]的报道一致。行为学评估显示小鼠出现持续性神经功能缺损, 结合既往研究中 EAE 疾病早期免疫细胞浸润诱发炎症反应、进而激活成纤维细胞导致纤维化的病理机制^[21-22], 证实本研究构建的 EAE 模型可有效模拟脊髓纤维化进程, 为后续研究提供了可靠基础。

在¹⁸F-FAPI PET/CT 诊断效能方面, EAE 模型

表1 不同组别小鼠脊髓¹⁸F-FAPI 摄取与免疫组织化学结果评分($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	SUV_{max}	SUV_{mean}	FAP(分)	TGF- β (分)	COL-1A1(分)	α -SMA(分)
对照组	6	0.26 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.06	4.99 $\pm$ 1.35	1.36 $\pm$ 0.68	4.10 $\pm$ 1.35	2.75 $\pm$ 2.48
EAE 模型组	5	0.64 $\pm$ 0.11 ^a	0.44 $\pm$ 0.08 ^a	53.19 $\pm$ 8.21 ^a	6.51 $\pm$ 2.24 ^a	15.53 $\pm$ 0.88 ^a	25.58 $\pm$ 6.33 ^a
PFD 干预组	6	0.35 $\pm$ 0.08 ^b	0.25 $\pm$ 0.05 ^b	6.05 $\pm$ 1.80 ^b	0.46 $\pm$ 0.29 ^b	2.66 $\pm$ 1.01 ^b	12.38 $\pm$ 2.85 ^b
MTX 干预组	5	0.53 $\pm$ 0.06	0.33 $\pm$ 0.05	12.97 $\pm$ 2.68 ^b	3.84 $\pm$ 1.14	11.72 $\pm$ 3.82 ^b	14.05 $\pm$ 3.63 ^b
F 值		28.76	14.44	57.23	23.00	48.73	25.23
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: FAPI 为成纤维细胞激活蛋白(FAP)抑制剂, EAE 为实验性自身免疫性脑脊髓炎, PFD 为吡非尼酮, MTX 为甲氨蝶呤, TGF- β 为转化生长因子 β , COL-1A1 为 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链, α -SMA 为 α -平滑肌肌动蛋白; ^a 与对照组比较 $P<0.05$, ^b 与 EAE 模型组比较 $P<0.05$

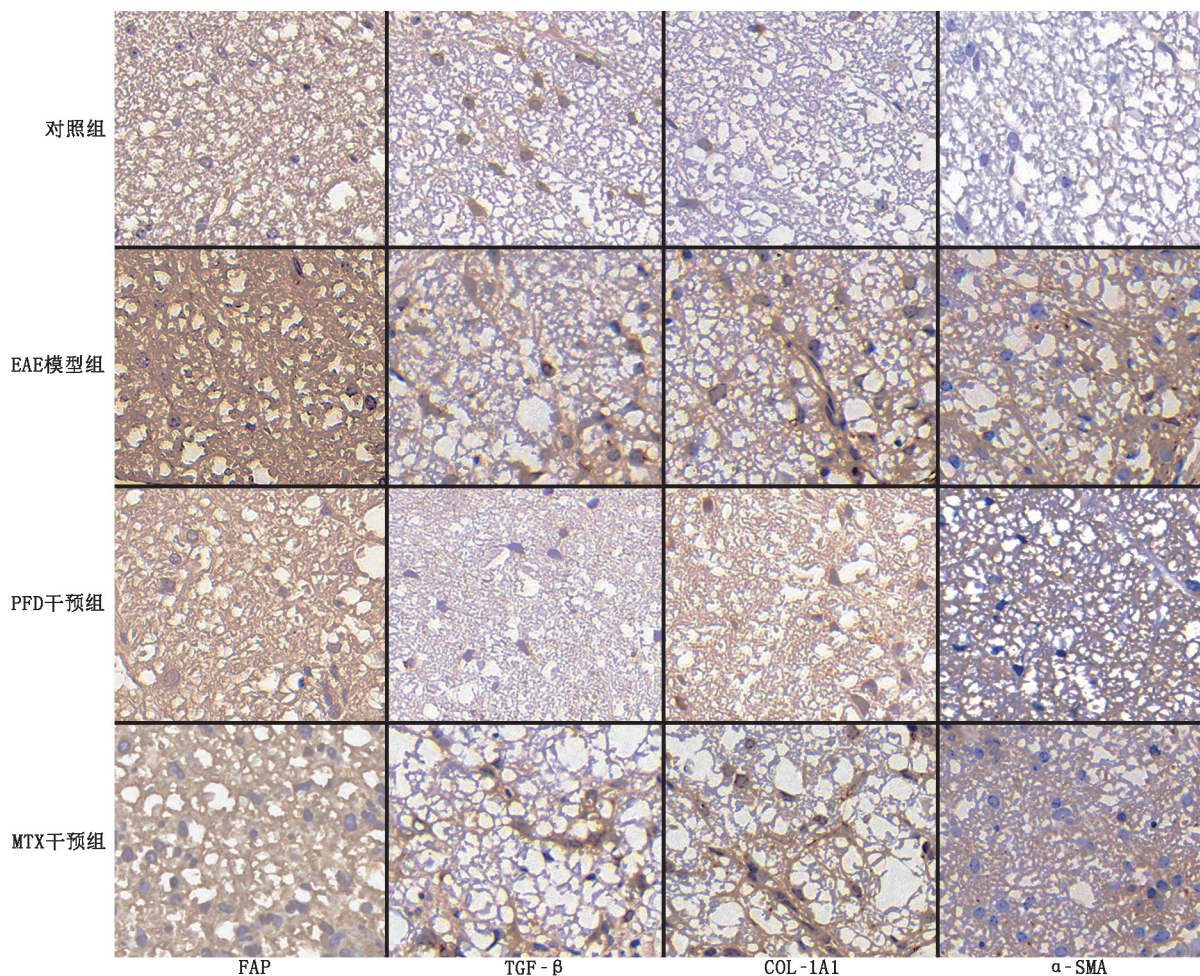


图3 不同组别小鼠脊髓组织中纤维化相关因子免疫组织化学分析图(EnVision法×60) EAE为实验性自身免疫性脑脊髓炎,PFD为吡非尼酮,MTX为甲氨蝶呤,FAP为成纤维细胞激活蛋白,TGF- β 为转化生长因子 β ,COL-1A1为I型胶原蛋白 α 1链, α -SMA为 α -平滑肌肌动蛋白;可见EAE模型组各纤维化因子表达均高于对照组,PFD干预组的表达较MTX干预组降低更显著

组小鼠脊髓病灶区显像剂摄取显著高于对照组;经PFD抗纤维化治疗后,摄取明显降低,且与免疫组化中纤维化相关因子评分变化趋势一致;而MTX抗炎治疗后,尽管部分纤维因子的免疫组化评分降低,但 ^{18}F -FAP摄取下降未达统计学差异,提示影像响应可能迟滞于病理改善。相关性分析显示,FAP、TGF- β 、COL-1A1及 α -SMA的免疫组化阳性面积与 ^{18}F -FAP摄取均呈正相关,支持FAP作为纤维化靶点的可行性。该技术可无创、动态监测纤维化进程,并在疗效评估中识别炎症反应缓解后的残留纤维化,为判断是否启动抗纤维化治疗提供量化依据。本研究提示,PFD具有明确抗纤维化效果,MTX亦表现出一定的抗纤维化潜力,推测抗纤维化联合抗炎治疗可能产生协同效应,但该策略尚待进一步实验验证。

本研究证实, ^{18}F -FAP PET/CT可实现脊髓纤维化的无创、定量检测,且影像学表现与病理指标一

致,弥补了MRI早期识别不足,并避免了有创活组织检查,为中枢神经系统纤维化的早期诊断与疗效评估提供了可行的影像学手段。

本研究尚处于临床前阶段,在EAE小鼠中未观察到明显毒性,但受限于观察周期,其长期毒性及潜在风险仍有待系统评估。本研究仅基于单一EAE模型进行单时间点分析,后续将结合发病过程不同时间点PET图像与病理数据及非炎性损伤模型,明确纤维化演变规律与机制,系统评估 ^{18}F -FAP PET/CT在脊髓纤维化中的诊断价值及其在抗纤维化治疗指导中的适用性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 孙明霞:研究实施、数据分析、论文撰写;朱凯:研究设计、数据分析、论文修改;邵翠杰、刘彩云:论文审阅;刘婷婷、王春伟:研究实施;王旭:研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Liu X, Zhang Y, Wang Y, et al. Inflammatory response to spinal

- cord injury and its treatment[J]. World Neurosurg, 2021, 155: 19-31. DOI:10.1016/j.wneu.2021.07.148.
- [2] Kreiter D, Postma AA, Hupperts R, et al. Hallmarks of spinal cord pathology in multiple sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2024, 456: 122846. DOI:10.1016/j.jns.2023.122846.
- [3] Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Pulmonary fibrosis as a result of acute lung inflammation: molecular mechanisms, relevant *in vivo* models, prognostic and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14959. DOI:10.3390/ijms232314959.
- [4] Ayazi M, Zivkovic S, Hammel G, et al. Fibrotic scar in CNS injuries: from the cellular origins of fibroblasts to the molecular processes of fibrotic scar formation[J]. Cells, 2022, 11(15): 2371. DOI:10.3390/cells11152371.
- [5] Chen J, Luo D, Dai Y, et al. Enhanced detection of early pulmonary fibrosis disease using ⁶⁸Ga-FAPI-LM3 PET[J]. Mol Pharm, 2024, 21(7): 3684-3692. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00405.
- [6] Sharma P, Singh SS, Gayana S. Fibroblast activation protein inhibitor PET/CT: a promising molecular imaging tool[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(3): e141-e150. DOI:10.1097/RLU.0000000000003489.
- [7] Xie L, Lv J, Saimaier K, et al. The novel small molecule TPN10518 alleviates EAE pathogenesis by inhibiting AP1 to depress Th1/Th17 cell differentiation[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 123: 110787. DOI:10.1016/j.intimp.2023.110787.
- [8] Yang J, Wu Y, Zhang Y, et al. Comparative assessment of the diagnostic efficacy of [¹⁸F] AIF-NOTA-FAPI-04 and [¹⁸F] FDG PET/CT imaging for detecting postoperative recurrence in gastric cancer patients: a pilot study[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1427649. DOI:10.3389/fonc.2024.1427649.
- [9] Yin JZ, Shi XQ, Wang MD, et al. Arsenic trioxide elicits anti-tumor activity by inhibiting polarization of M2-like tumor-associated macrophages via Notch signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109899. DOI:10.1016/j.intimp.2023.109899.
- [10] Liu Z, Zhou H, Li P, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with Al¹⁸F-NODA-FAPI-04 for *in vivo* imaging of tendon healing in rat Achilles tendon injury models[J]. Am J Sports Med, 2023, 51(14): 3790-3801. DOI:10.1177/03635465231208843.
- [11] Ge L, Fu Z, Wei Y, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [¹⁸F] AIF-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.
- [12] 陈若华, 黄钢, 刘建军. FAPI PET 分子影像: 微环境重编程可视化开拓肿瘤生物学研究新视野[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(12): 705-707. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20251117-00408.
- Chen RH, Huang G, Liu JJ. FAPI PET imaging: visualizing microenvironment reprogramming opens new horizons in tumor biology research[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(12): 705-707. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251117-00408.
- [13] 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.
- [14] 付一如, 覃春霞, 兰晓莉. ⁶⁸Ga-FAPI PET 在胃癌及结直肠癌中的应用进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(5): 308-312. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240422-00140.
- Fu YR, Qin CX, Lan XL. Application progress of ⁶⁸Ga-FAPI PET in gastric and colorectal cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(5): 308-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240422-00140.
- [15] Zhang J, Jiang S, Zhang R, et al. Increased ¹⁸F-FAPI uptake in radiation-induced liver injury[J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(10): e474-e476. DOI:10.1097/RLU.0000000000004801.
- [16] 周玥, 黄越熙, 黄奕琳, 等. ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 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 ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 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.
- [17] Wang L, Tang G, Hu K, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of advanced lung cancer[J]. Radiology, 2022, 303(1): 191-199. DOI:10.1148/radiol.211424.
- [18] Hu X, Li X, Wang P, et al. The role of FAPI PET imaging in pancreatic cancer: a meta-analysis compared with ¹⁸F-FDG PET[J]. Acad Radiol, 2025, 32(1): 191-200. DOI:10.1016/j.acra.2024.07.032.
- [19] Georgiev P, Johnson S, Kurmi K, et al. Depletion of extracellular asparagine impairs self-reactive T cells and ameliorates autoimmunity in a murine model of multiple sclerosis[J]. bioRxiv, 2025: 2025.06.09.658561. DOI:10.1101/2025.06.09.658561.
- [20] Liu GY, Wu Y, Kong FY, et al. BMSCs differentiated into neurons, astrocytes and oligodendrocytes alleviated the inflammation and demyelination of EAE mice models[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0243014. DOI:10.1371/journal.pone.0243014.
- [21] Dorrier CE, Aran D, Haenelt EA, et al. CNS fibroblasts form a fibrotic scar in response to immune cell infiltration[J]. Nat Neurosci, 2021, 24(2): 234-244. DOI:10.1038/s41593-020-00770-9.
- [22] Yahn SL, Li J, Goo I, et al. Fibrotic scar after experimental autoimmune encephalomyelitis inhibits oligodendrocyte differentiation[J]. Neurobiol Dis, 2020, 134: 104674. DOI:10.1016/j.nbd.2019.104674.

(收稿日期:2025-07-26)