

成纤维细胞激活蛋白抑制剂 PET/CT 显像在骨与关节疾病诊治中的应用研究进展

林学智¹ 张国建²

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 呼和浩特 010050; ²内蒙古医科大学附属医院核医学科, 呼和浩特 010050

通信作者: 张国建, Email: zhangguojian0820@163.com

【摘要】 成纤维细胞激活蛋白(FAP)不仅在肿瘤相关成纤维细胞中过度表达,亦可见于骨与关节疾病。随着放射性核素标记 FAP 抑制剂(FAPI)PET/CT 显像应用范围不断扩大,其在骨与关节疾病诊断和疗效评价中也逐渐显示出很好的临床应用潜力。该文就放射性核素标记 FAPI PET/CT 显像在骨与关节肿瘤、炎性病变、Erdheim-Chester 病(ECD)等多种疾病诊治中的研究进展进行综述,旨在更深入探究 FAPI 特性并拓展其临床应用范围。

【关键词】 骨疾病; 关节疾病; 成纤维细胞; 拮抗剂和抑制剂; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 发展趋势

基金项目: 内蒙古自治区高校青年科技英才项目(NJYT22002); 内蒙古医科大学致远人才项目(ZY0202037)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00044

Research progress on the application of fibroblast activation protein inhibitor PET/CT imaging in the diagnosis and treatment of bone and joint diseases

Lin Xuezhi¹, Zhang Guojian²

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

²Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: Zhang Guojian, Email: zhangguojian0820@163.com

【Abstract】 Fibroblast activation protein (FAP) is overexpressed not only in cancer-associated fibroblasts, but also in bone and joint diseases. With the continuous expansion of the application range of radionuclide labeled FAP inhibitor (FAPI) PET/CT imaging, it has gradually shown a good potential in the clinical diagnosis and efficacy evaluation of bone and joint diseases. This paper reviews the animal and clinical studies of radionuclide-labeled FAPI PET/CT imaging in the diagnosis and treatment of bone and joint diseases like tumors, inflammation, Erdheim-Chester disease (ECD) and so on, aiming to further explore the characteristics of FAPI and expand the scope of clinical application.

【Key words】 Bone diseases; Joint diseases; Fibroblasts; Antagonists and inhibitors; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Trends

Fund program: Inner Mongolia Autonomous Region University Youth Science and Technology Talents Project (NJYT22002); Zhiyuan Talents Project of Inner Mongolia Medical University (ZY0202037)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00044

成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶,属于二肽基肽酶 4 家族,由活化的成纤维细胞特异性表达,存在于多种病理生理情况或过程中,如癌症、炎性病变、伤口愈合^[1-2]。放射性核素标记的 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)具有靶向结合 FAP 的能力。

FAP 在骨关节炎、纤维化、损伤修复相关的组织重塑部位(如软骨细胞)过度表达^[2-3],并且炎症反应细胞及其调节因子(如白细胞介素-1)会促进软骨细胞增殖、骨化和进一步表达 FAP^[4];成纤维细胞也可分化为成骨细胞,通过大量表达 FAP 并沉积 I 型胶原和骨细胞蛋白以参与各种成骨活动。研究者推测,炎症反应下血管和毛细血管通透性增加所

带来的高灌注和血池效应可导致 FAPI 摄取水平增加^[5]。骨髓通常表现出较低的生理性 FAPI 摄取也是 FAPI PET/CT 评估骨骼疾病的优点之一^[6]。本文主要综述近年探讨 FAPI PET/CT 显像在骨与关节疾病包括恶性肿瘤骨转移、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、Erdheim-Chester 病(Erdheim-Chester disease, ECD)等疾病中应用价值的研究,部分为临床前研究,以期进一步了解这一新型显像剂并扩展其临床应用。

1. FAPI 显像在恶性肿瘤骨转移中的应用。在骨转移检测灵敏度方面, Wu 等^[7]比较了多种类型癌症骨转移⁶⁸Ga-FAPI 与¹⁸F-FDG PET/CT 影像,结果显示⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 对骨转移的诊断灵敏度更高(100%与 81.7%, $P < 0.01$)且 SUV_{max} 更高(中位数:9.1 与 4.5, $P < 0.01$);在溶骨性和成骨性

转移中,⁶⁸Ga-FAPI 摄取水平明显高于¹⁸F-FDG,并且这一特点在肺癌、甲状腺癌和肝癌等癌症中更加明显。但⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 的假阳性率较¹⁸F-FDG PET/CT 高,提示医师在解读骨转移灶 PET/CT 影像时须谨慎,以确保诊断的准确性。

在骨转移检测特异性方面,Liu 等^[8]研究发现,¹⁸F-FAPI PET/CT 在识别肺癌颅骨转移方面比¹⁸F-FDG PET/CT 更为精准(肿瘤/本底比值:54.2±13.5 与 0.6±0.2, $P=0.02$);非小细胞肺癌的骨转移灶¹⁸F-FAPI SUV_{max}通常高于小细胞肺癌(7.3±2.7 与 3.7±1.1, $P<0.001$)。Qin 等^[9]回顾性分析 129 例接受⁶⁸Ga-FAPI PET 显像的患者,发现 295 个骨(关节)病灶(转移 94 个、良性 201 个)⁶⁸Ga-FAPI 摄取水平增加;对比分析显示,虽然骨转移灶 SUV_{max}明显高于良性疾病(7.14±4.33 与 3.57±1.60, $P<0.001$),但两者之间存在较大重叠,致 SUV_{max}不能用于区分良恶性;良性疾病各亚组间比较,以牙周炎摄取最为明显。此外,有研究显示关节炎、骨赘和 Brodie 脓肿等也容易致 FAPI 假阳性^[10-11],需进行鉴别诊断。良性病变是造成恶性肿瘤患者骨转移影像诊断假阳性的主要因素。因此,深入了解患者的骨与关节病史,对于减少骨转移误诊率具有重要意义。

综上,FAPI PET/CT 在检测恶性肿瘤患者骨转移方面具有较高的灵敏度,且较常规¹⁸F-FDG PET/CT 显像能够发现更多被遗漏的溶骨性和成骨性转移病灶,有助于肿瘤分期、再分期和治疗选择,可对患者进行危险分层管理。但是,良恶性病变之间容易存在混淆,致检测特异性不足,并且不同类型癌症和不同部位骨转移灶对 FAPI 的摄取水平有所差异,因此 FAPI PET/CT 在肿瘤患者骨转移检测特异性上仍存在挑战。

2. FAPI 显像在 RA 中的研究进展。RA 是一种由免疫失调导的慢性全身性炎性病变,通常表现为侵蚀性、对称性多关节炎。活化成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLSs)是 RA 病情进展的关键效应细胞^[12],其高表达的 FAP 是 RA 活动的特异性标志物^[13]。由于疾病异质性和个体差异,监测 RA 活动和治疗反应对患者不可或缺^[14]。

动物实验方面,Ge 等^[15]对胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠模型进行¹⁸F-FAPI-04 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像,结果显示,在 CIA 模型早期炎性病变关节中,¹⁸F-FAPI-04 比¹⁸F-FDG 摄取水平更高,且与关节炎评分呈正相关($r=0.834, P<0.001$),同时体外实验证实了 FAPI 与 FLSs 结合的特异性。Zhang 等^[16]对 CIA 小鼠模型进行¹⁸F-FAPI-04 PET/CT 显像,也获得与上述研究一致的发现,并且研究显示在组织学检查发现关节畸形之前,相应病变部位就已经有¹⁸F-FAPI-04 的摄取;对 CIA 小鼠模型分别给予甲氨蝶呤和依那西普治疗,4 周后关节炎评分和足爪厚度得到明显改善,同时伴随着¹⁸F-FAPI-04 显像信号降低,HE 染色也显示滑膜增生受抑制、软骨破坏减轻和 FAP 在滑膜组织中表达明显降低,证实¹⁸F-FAPI-04 PET/CT 可用于监测 RA 治疗反应。

临床应用方面,Luo 等^[17]对 20 例 RA 患者进行前瞻性⁶⁸Ga-FAPI 和¹⁸F-FDG 双显像剂 PET/CT 显像研究,结果显示 2 种显像剂联合检测到 244 个受累关节,所有受累关节呈⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 阳性,但有 15 个 FAPI 阳性关节(6.1%)在¹⁸F-

FDG PET/CT 中未被检测到,患者受影响最严重关节的⁶⁸Ga-FAPI SUV_{max}均高于¹⁸F-FDG SUV_{max}(9.54±4.92 与 5.85±2.81, $P=0.001$)。FAPI 阳性关节数及其关节指数评分也与大多数临床疾病活动性变量和关节损伤影像学进展呈正相关($P<0.05$)。此外,对于类风湿因子和抗环瓜氨酸肽抗体阴性 RA 患者,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 仍能有效检测出包括双侧肩关节、肘关节、腕关节、髌关节、膝关节、踝关节以及双手指关节在内的大、小关节受累情况^[18],表明 FAPI PET/CT 检测 RA 受累关节灵敏度高。

以上研究表明,放射性核素标记 FAPI PET/CT 显像具备诊断和监测 RA 治疗反应的能力,可在分子水平上进行活化 FLSs 成像并提供研究诊疗 RA 的条理脉络,指导医师适时干预治疗,防止相邻关节软骨、骨骼破坏。

3. FAPI 显像在滑膜炎-痤疮-脓疱病-骨肥厚-骨炎(synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis, SAPHO)综合征中的应用。SAPHO 综合征是以滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚和骨炎等组成的一系列异质性疾病^[19],其病理学特征是非特异性骨髓炎伴炎性反应细胞浸润,以及骨质硬化和骨髓纤维化^[20]。骨关节受累是 SAPHO 综合征的主要表现,且与患者生活质量明显相关^[21]。Xu 等^[22]纳入了 19 例 SAPHO 综合征患者,行⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 和⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)骨显像,结果显示这 2 种方法共检出 84 个骨关节病灶,检出率分别为 96.4%和 91.7%。⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 还发现另外 5 处膝关节和髌关节滑膜炎,表明其在评价 SAPHO 综合征骨关节病变、滑膜病变方面较⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像灵敏。另外,Xu 等^[23]报道了 1 例 SAPHO 综合征患者⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像和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)-FAPI-04 PET/CT 影像,患者的骨显像图缺乏典型的“牛头”胸骨病变征象,而 FAPI PET/CT 显示胸骨和右膝关节显像剂摄取水平增加,他们认为 FAPI PET/CT 有助于评估 SAPHO 综合征的受累部位,为该病提供更多的诊断证据。Wang 等^[24]对比分析 21 例 SAPHO 综合征患者⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 和¹⁸F-FDG PET/CT 影像,其中¹⁸F-FDG PET/CT 检测到 28 个病灶,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 检测到 38 个病灶,同时⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 在骨骼受累部位中显示出更高的靶/非靶比;FAPI 阳性病变与骨关节病变之间的一致性较高($\kappa=0.79, P<0.001$),而¹⁸F-FDG 摄取水平与临床症状之间的一致性较低($\kappa=0.52, P<0.001$)。

以上研究表明,在 SAPHO 综合征病情诊断层面,相较于⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像和¹⁸F-FDG PET/CT,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 无创显像能更准确地提供受累骨关节和滑膜相关的病变信息,从而帮助 SAPHO 综合征患者早期明确诊断,评估病变涉及范围,并制定下一步治疗方案。

4. FAPI 显像在 ECD 中的应用。ECD 是一种罕见、全身多系统和器官累及、临床表现广泛的非朗格汉斯细胞组织细胞增多症。ECD 的发生与促丝裂原活化蛋白激酶通路 and B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶(B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, BRAF)^{V600E}基因突变有关^[25]。病变最常累及的部位是长骨干骺端及骨干,尤以下肢多见^[26]。Ma 等^[27]的研究显示,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 检出全部 14 例有骨受

累的 ECD 患者,¹⁸F-FDG PET/CT 只检出 12 例。虽然病变骨骼的⁶⁸Ga-FAPI SUV_{max} 均值高于¹⁸F-FDG SUV_{max} 均值(8.6 与 7.3),但两者图像之间无明显差异。Wu 等^[28]报道了 1 例被怀疑是恶性肿瘤的女性患者,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 显像发现患者双侧长骨、眶周区、右髌骨和骨骺显像剂摄取水平明显增加,影像表现高度提示 ECD,最后组织病理学证实影像诊断结果无误。

以上研究表明,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 可能是评估 ECD 患者骨骼病变特征和严重程度的一种有前途和独特的方法,但由于 ECD 发病率较低,研究患者数量有限,对其临床特征尚缺乏系统性认识,仍需要大量临床研究样本来验证。

5. FAPI 显像在关节置换术中的研究进展。随着人口老龄化,关节置换的数量持续增加,其并发症发生率也同步增加。在关节置换的并发症中,无菌性松动最常见,而关节假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI)最具破坏性^[29]。据统计,初次髌关节置换术后发生 PJI 的概率为 1%~3%,髌关节翻修术后发生 PJI 的概率为 3%~15%^[30-31]。

动物实验方面,Wang 等^[32]根据细菌浓度将 PJI 兔模型分为 10⁴、10⁵、10⁶ 和 10⁷ 组并进行¹⁸F-FDG PET/CT 和⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显像实验,发现每组¹⁸F-FDG 的 SUV_{max} 均大于⁶⁸Ga-FAPI SUV_{max},10⁴ 组⁶⁸Ga-FAPI 的 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 均明显大于其他组(均 $P < 0.05$),同一组内⁶⁸Ga-FAPI 的感染代谢面积均大于¹⁸F-FDG。这表明⁶⁸Ga-FAPI 在感染检测方面的显像机制与¹⁸F-FDG 完全不同,利用⁶⁸Ga-FAPI 特异性结合 FAP 的特点来检测更大 PJI 边界是可行的,因为随着感染时间的推移以及免疫微环境的变化,巨噬细胞从促炎亚型(M1)被诱导转变为促纤维化亚型(M2)^[33-34],同时细菌菌膜的纤维连接蛋白也分泌 FAP^[35];⁶⁸Ga-FAPI 的 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 可能是区分少量或大量的细菌感染的指标,但机制尚未明确,可能与细菌数量少或低毒力感染会导致 FAP 表达增加有关。Wang 等^[36]对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌 PJI 兔模型和无菌性松动兔模型进行¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-FAPI 显像比较,发现在 PJI 诊断灵敏度和特异性层面上,⁶⁸Ga-FAPI 比¹⁸F-FDG 更具优势且无肠道或肌肉摄取干扰;⁶⁸Ga-FAPI 的感染代谢面积比¹⁸F-FDG 大,提示⁶⁸Ga-FAPI 具有更准确定义病变范围的潜力。但⁶⁸Ga-FAPI 的 SUV_{max} 未能用于区分 PJI 和无菌性松动,两者间的鉴别诊断标准还需要进一步探索。

临床应用方面,Wang 等^[37]对 28 例 PJI 患者进行⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 显像研究,发现在鉴别 SUV_{max} 与 WBC 计数、C 反应蛋白、血红细胞沉降率、D-二聚体、白细胞介素-6 等血清学试验对 PJI 的诊断 ROC 曲线中,SUV_{max} AUC 为 0.898,优于其他比较对象(灵敏度:100%,特异性:72%),证实⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 对 PJI 诊断效果良好。Wang 等^[38]报道 4 例症状性全髌关节置换术患者(2 例感染和 2 例松动)在行⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显像后,发现当病变位于骨与假体之间时,可利用 PET/CT 图像差异来鉴别松动与感染。无菌性松动的影像表现以骨与假体之间低强度线性摄取为主,而 PJI 则以高强度弥漫性摄取为主。Wang 等^[39]对 1 例陶瓷-陶瓷全髌关节置换术后多发假肿瘤患者进行⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 显像,发现左侧髌部软组织周围有肥皂泡状⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取。医师利用 PET/CT 图像定位范围并完

全去除假瘤,提示在疑似假瘤的情况下,⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 是值得尝试的诊断工具。

综上,FAPI PET/CT 有助于更好地发现和诊断 PJI 并确定病变波及范围,鉴别诊断 PJI 与无菌性松动,定位假瘤发生位置,协助临床对关节置换并发症及时干预和对患者进行预后跟踪。同时,FAPI 可能是研究细菌浓度高低、细菌毒力强弱对 FAP 表达影响的门径。

6. FAPI 显像在骨肉瘤中的应用。骨肉瘤是一种起源于间质的异质性恶性肿瘤。目前用于骨肉瘤患者的可靠的影像学方法主要包括 CT、MRI 和¹⁸F-FDG PET/CT。虽然¹⁸F-FDG PET/CT 被公认为骨肉瘤的一种有效方法^[40],但是在¹⁸F-FDG PET/CT 显像时,生理摄取或炎症反应会导致假阳性诊断,血糖水平升高会导致假阴性诊断,因此替代或联合¹⁸F-FDG 的靶向探针日益发展。Kessler 等^[41]使用⁶⁸Ga-FAPI PET 显像对骨或软组织肉瘤进行了系统性研究,发现⁶⁸Ga-FAPI 摄取水平与组织病理学 FAP 表达之间存在明显相关性($r = 0.43, P = 0.03$),经组织病理学验证,对患者的阳性预测值为 100%,对区域的阳性预测值为 97%;在组织病理学验证的病例中,对患者的检测灵敏度为 96%,对区域的检测灵敏度为 94%;对 18.6% 的患者,结合¹⁸F-FDG 与⁶⁸Ga-FAPI PET 显像进行了重新分期,对 30% 的患者,结合⁶⁸Ga-FAPI PET 显像后临床管理发生了变化,证实⁶⁸Ga-FAPI PET 显像是肉瘤患者有价值的诊断工具。但与¹⁸F-FDG 相比,⁶⁸Ga-FAPI 对局部和远处淋巴结的检测效率略低(11.6%与 16.3%;11.6%与 18.6%),提示¹⁸F-FDG 联合⁶⁸Ga-FAPI PET 显像更能提升骨或软组织肉瘤诊断和分级的准确性。Yang 等^[42]对 1 例鼻腔软骨肉瘤患者进行⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 显像,结果显示鼻腔内软组织肿块摄取水平增高(SUV_{max} = 6.8),此外还观察到鼻中隔骨质破坏。软骨肉瘤主要发生在长骨和骨盆,罕见于鼻窦或鼻旁窦,提示⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 在异位原发性软骨肉瘤诊断中具有潜在价值。

综上,FAPI PET/CT 显像在未来有可能成为核医学诊断骨或软组织肉瘤的新兴辅助手段。与 CT 和 MRI 相比,FAPI PET/CT 能在解剖图像的基础上提供骨与关节病灶 FAP 表达量信息,帮助医师更加精准了解病灶涉及范围与病理进展情况。而与¹⁸F-FDG PET/CT 相比,FAPI PET/CT 能减少生理性摄取或血糖等因素所带来的影响,但对于转移性淋巴结的诊断效果有所减弱。

7. FAPI 显像在其他骨与关节疾病中的应用。除应用于上述骨与关节疾病外,FAPI 分子探针也应用于其他骨与关节疾病。Mu 等^[43]对 1 例骨纤维异常增殖症患者进行¹⁸F-FDG 和¹⁸F-FAPI PET/CT 联合显像,¹⁸F-FDG PET/CT 轴向图像只显示颅骨处轻度显像剂积聚,且最大密度投影图示全身未见任何异常病灶,但¹⁸F-FAPI PET/CT 则显示蝶骨和枕骨显像剂明显摄取。在 Pang 等^[44]报道的病例中,1 例 35 岁继发于甲状旁腺功能亢进的棕色肿瘤患者显示多个¹⁸F-FDG 异常骨骼病灶,而其他遗漏病变被随后⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显像检测到。在 Pan 等^[45]报道的病例中,1 例 23 岁被诊断为朗格汉斯细胞组织细胞增生症的男性患者,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显示其中轴及附肢骨骼⁶⁸Ga-FAPI 摄取,同时伴有溶解性或混合性骨破坏,与既往¹⁸F-FDG PET/CT 显像表现相似。以

上个案表明,在¹⁸F-FDG的基础上联合 FAPI PET/CT,能为骨与关节疾病诊疗提供更多补充信息,帮助患者明确病变范围,了解疾病进程。

8.小结与展望。随着 FAPI PET/CT 显像技术在骨与关节疾病中的应用与发展,可检测恶性肿瘤患者骨转移情况,协助患者肿瘤分期与再分期,可评估骨与关节良性炎性病变和感染疾病,指导临床及时干预治疗和监测预后。但是现有的研究多为回顾性分析和个案报道,且部分良恶性病灶存在重叠,造成假阳性诊断,临床应用还处于萌芽阶段。因此,未来需要更多更大样本前瞻性研究,进一步系统性评估放射性核素标记 FAPI PET/CT 显像在骨与关节疾病诊治中的价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 林学智:论文撰写与修改;张国建:论文指导与审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 王玺,韩巍,吕哲昊,等.放射性标记 FAPIs 在非恶性病变中的临床应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(1): 51-55. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221009-00302.
Wang X, Han W, Lyu ZH, et al. Clinical application of radiolabeled FAPIs in non-malignant lesions[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(1): 51-55. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221009-00302.
- [3] Erol FÖ, Beyhan E, Ergül N, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁸Ga-FAPI-4 PET/CT findings of bilateral knee osteoarthritis in a patient with uveal malignant melanoma[J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(2): e144-e146. DOI:10.1097/RLU.0000000000003854.
- [4] Croft AP, Campos J, Jansen K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis[J]. Nature, 2019, 570(7760): 246-251. DOI:10.1038/s41586-019-1263-7.
- [5] Kou Y, Jiang X, Yao Y, et al. Physiological tracer distribution and benign lesion incidental uptake of Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 on PET/CT imaging[J]. Nucl Med Commun, 2022, 43(7): 847-854. DOI:10.1097/MNM.0000000000001563.
- [6] Hotta M, Rieger AC, Jafarvand MG, et al. Non-oncologic incidental uptake on FAPI PET/CT imaging[J]. Br J Radiol, 2023, 96(1142): 20220463. DOI:10.1259/bjr.20220463.
- [7] Wu J, Wang Y, Liao T, et al. Comparison of the relative diagnostic performance of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F]FDG PET/CT for the detection of bone metastasis in patients with different cancers[J]. Front Oncol, 2021, 11: 737827. DOI:10.3389/fonc.2021.737827.
- [8] Liu X, Yan S, Qin X, et al. Increased ¹⁸F-FAPI uptake in bones and joints of lung cancer patients; characteristics and distributions[J]. Skeletal Radiol, 2023, 52(12): 2377-2386. DOI:10.1007/s00256-023-04335-2.
- [9] Qin C, Song Y, Liu X, et al. Increased uptake of ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 in bones and joints; metastases and beyond[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(2): 709-720. DOI:10.1007/s00259-021-05472-3.
- [10] 王安波,冯丽佳,倪萍萍,等. ⁶⁸Ga 标记成纤维细胞活化蛋白抑制剂 PET/CT 假阳性原因分析[J].中国医学科学院学报, 2023, 45(3): 440-444. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.15221.
Wang AB, Feng LJ, Ni PP, et al. Causes of false-positive results in ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET/CT imaging[J]. Acta Acad Med Sin, 2023, 45(3): 440-444. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.15221.
- [11] Xie Y, Tang W, Liu H, et al. Elevated FAPI activity in an adult brodie abscess[J]. Clin Nucl Med, 2024, 49(4): 322-323. DOI:10.1097/RLU.0000000000005096.
- [12] You S, Koh JH, Leng L, et al. The tumor-like phenotype of rheumatoid synovium; molecular profiling and prospects for precision medicine[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(5): 637-652. DOI:10.1002/art.40406.
- [13] Dorst DN, Rijkema M, Buitinga M, et al. Targeting of fibroblast activation protein in rheumatoid arthritis patients; imaging and *ex vivo* photodynamic therapy[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(7): 2999-3009. DOI:10.1093/rheumatology/keab664.
- [14] Zhao J, Guo S, Schrodi SJ, et al. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis; mechanisms and clinical implications[J]. Front Immunol, 2021, 12: 790122. DOI:10.3389/fimmu.2021.790122.
- [15] 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.
- [16] Zhang Q, Lin X, Wang W, et al. Evaluation of ¹⁸F-FAPI-04 imaging in assessing the therapeutic response of rheumatoid arthritis[J]. Mol Imaging Biol, 2023, 25(4): 630-637. DOI:10.1007/s11307-023-01817-6.
- [17] Luo Y, Pan Q, Zhou Z, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT for rheumatoid arthritis: a prospective study[J]. Radiology, 2023, 307(3): e222052. DOI:10.1148/radiol.222052.
- [18] Cheung SK, Chen S, Wong YH, et al. Diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis by ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2023, 57(1): 44-45. DOI:10.1007/s13139-022-00779-x.
- [19] Shao S, Wang W, Qian Y. SAPHO syndrome involving the mandible treated with ^{99m}Tc-MDP[J]. J Craniofac Surg, 2020, 31(2): 510-512. DOI:10.1097/SCS.00000000000006161.
- [20] Gao S, Deng X, Zhang L, et al. The comparison analysis of clinical and radiological features in SAPHO syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(1): 349-357. DOI:10.1007/s10067-020-05187-0.
- [21] Li C, Li Z, Cao Y, et al. Tofacitinib for the treatment of nail lesions and palmoplantar pustulosis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome[J]. JAMA Dermatol, 2021, 157(1): 74-78. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.3095.
- [22] Xu T, Ding H, Fan D, et al. Prospective comparison of the imaging value of ^{99m}Tc-MDP bone scan and ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome[J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(9): 768-774. DOI:10.1097/RLU.0000000000004752.
- [23] Xu T, Huang Y, Zhao Y, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in a case of SAPHO syndrome[J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(3): 246-248. DOI:10.1097/RLU.0000000000003901.
- [24] Wang P, Li C, Hou G, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with SAPHO syndrome[J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(9): 781-784. DOI:10.1097/RLU.0000000000004724.

- [25] Nikpanah M, Dehghani Firouzabadi F, Farhadi F, et al. Skeletal involvement in Erdheim-Chester disease; multimodality imaging features and association with the BRAF^{V600E} mutation [J]. Clin Imaging, 2024, 106: 110067. DOI:10.1016/j.clinimag.2023.110067.
- [26] 夏镛镞, 谢亦驰, 洪智慧, 等. 以胃肠道表现为主的 Erdheim-Chester 病⁹⁹Tc^m-MDP 全身骨显像 1 例[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(8): 499-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220507-00145.
Xia RR, Xie YC, Hong ZH, et al. Diagnosis of Erdheim-Chester disease with gastrointestinal manifestations by ⁹⁹Tc^m-MDP whole-body bone imaging: a case report [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(8): 499-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220507-00145.
- [27] Ma J, Yang Q, Huo L, et al. Performance of ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in evaluation of Erdheim-Chester disease: a comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. J Nucl Med, 2023, 64(9): 1385-1391. DOI: 10.2967/jnumed.123.265691.
- [28] Wu S, Pang Y, Chen Y, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in Erdheim-Chester disease [J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(3): 258-260. DOI:10.1097/RLU.0000000000003491.
- [29] Hoskins W, Rainbird S, Peng Y, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ceramic-on-ceramic bearing breakage in total hip arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2021, 36(8): 2992-2997. DOI:10.1016/j.arth.2021.03.021.
- [30] Tan J, Liu Y, Ehnert S, et al. The effectiveness of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 875822. DOI:10.3389/fcimb.2022.875822.
- [31] Sconfienza LM, Signore A, Cassar-Pullicino V, et al. Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: overview on the consensus documents by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement) [J]. Eur Radiol, 2019, 29(12): 6425-6438. DOI: 10.1007/s00330-019-06326-1.
- [32] Wang Y, Liu H, Yao S, et al. Using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ⁶⁸Ga-fibroblast activation protein inhibitor PET/CT to evaluate a new periprosthetic joint infection model of rabbit due to Staphylococcus aureus [J]. Nucl Med Commun, 2022, 43(2): 232-241. DOI:10.1097/MNM.0000000000001495.
- [33] Seebach E, Kubatzky KF. Chronic implant-related bone infections—can immune modulation be a therapeutic strategy? [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1724. DOI:10.3389/fimmu.2019.01724.
- [34] Tang PM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(3): 144-158. DOI:10.1038/s41581-019-0110-2.
- [35] Gries CM, Biddle T, Bose JL, et al. Staphylococcus aureus fibronectin binding protein a mediates biofilm development and infection [J]. Infect Immun, 2020, 88(5): e00859-19. DOI:10.1128/IAI.00859-19.
- [36] Wang Y, Li Y, Han L, et al. ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT for the evaluation of periprosthetic joint infection and aseptic loosening in rabbit models [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 592. DOI:10.1186/s12891-022-05537-w.
- [37] Wang Y, Wang R, Zhang X, et al. Diagnostic efficiency of [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 in differentiating periprosthetic hip joint infection and aseptic failure [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(7): 1919-1928. DOI:10.1007/s00259-023-06146-y.
- [38] Wang Y, Wang R, Geng L, et al. Different uptake patterns of ⁶⁸Ga-FAPI in aseptic loosening and periprosthetic joint infection of hip arthroplasty: a case series and literature review [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1014463. DOI: 10.3389/fmed.2022.1014463.
- [39] Wang Y, Wang R, Qi E, et al. Multiple pseudotumors after ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty revealed by [⁶⁸Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2): 626-627. DOI:10.1007/s00259-022-05993-5.
- [40] Annovazzi A, Rea S, Zoccali C, et al. Diagnostic and clinical impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in staging and restaging soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk: mono-institutional retrospective study of a sarcoma referral center [J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2549. DOI:10.3390/jcm9082549.
- [41] Kessler L, Ferdinandus J, Hirmas N, et al. ⁶⁸Ga-FAPI as a diagnostic tool in sarcoma: data from the ⁶⁸Ga-FAPI PET prospective observational trial [J]. J Nucl Med, 2022, 63(1): 89-95. DOI:10.2967/jnumed.121.262096.
- [42] Yang X, Ou L, Xu D, et al. Increased ⁶⁸Ga-FAPI activity in chondrosarcoma of nasal cavity [J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(5): 425-426. DOI:10.1097/RLU.0000000000004023.
- [43] Mu X, Li Z, Qin J, et al. Comparison of ¹⁸F-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT in a patient with fibrous dysplasia [J]. Clin Nucl Med, 2024, 49(4): e182-e183. DOI:10.1097/RLU.0000000000005089.
- [44] Pang Y, Shang Q, Meng T, et al. [⁶⁸Ga] Ga-FAPI PET/CT imaging of brown tumors in a patient with primary hyperparathyroidism [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(5): 1770-1771. DOI:10.1007/s00259-021-05648-x.
- [45] Pan Q, Zhang H, Cao X, et al. Langerhans cell histiocytosis showed intense uptake of ⁶⁸Ga-FAPI [J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(10): 894-895. DOI:10.1097/RLU.0000000000004786.

(收稿日期:2024-01-29)