

FAP 核素显像在心血管疾病中的研究进展

韩佳莉¹ 李莉¹ 武萍¹ 宋建波² 李思进¹

¹山西医科大学第一医院核医学科,太原 030001;²山西医科大学第三医院肿瘤中心,太原 030032

通信作者:李思进, Email: lisjnm123@163.com

【摘要】 心肌纤维化是多种心血管疾病发生发展的重要病理过程,与患者预后密切相关。活化的成纤维细胞(CFs)是其中主要的效应细胞,其表面特异性高表达成纤维细胞激活蛋白(FAP)。核素标记的 FAP 抑制剂(FAPIs)能与 FAP 特异性结合,在体可视化活化的 CFs,在多种心血管疾病的早期诊断、预后预测及干预指导中表现出初步的临床应用价值。该文就核素标记的 FAPIs 在心血管疾病显像中的研究进展进行综述。

【关键词】 心血管疾病;拮抗剂和抑制剂;膜蛋白质类;成纤维细胞;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81901785)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221205-00364

Research progress of FAP radionuclide imaging in cardiovascular diseases

Han Jiali¹, Li Li¹, Wu Ping¹, Song Jianbo², Li Sijin¹

¹Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

²Department of Cancer Center, Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Li Sijin, Email: lisjnm123@163.com

【Abstract】 Myocardial fibrosis is an important pathological process in the development of cardiovascular diseases, which is closely related to the prognosis of patients. Activated cardiac fibroblasts (CFs) are the main effector cells, whose surface specifically overexpress fibroblast activation protein (FAP). Radionuclide-labeled FAP inhibitors (FAPIs) can specifically bind to FAP to visualize activated CFs *in vivo*, showing preliminary clinical application in the early diagnosis, prognosis prediction and interventional guidance of various cardiovascular diseases. This article reviews the progress of researches on the application of radionuclide-labeled FAPIs in cardiovascular diseases imaging.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Antagonists and inhibitors; Membrane proteins; Fibroblasts; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81901785)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221205-00364

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,在成人的正常组织和良性肿瘤中几乎不表达,在多数恶性上皮肿瘤,某些感染性、炎性和纤维化疾病及愈合伤口中高表达^[1-2]。心肌纤维化是多种心血管疾病发生发展的重要病理过程,早期识别及干预对改善患者预后意义重大^[3]。目前心肌纤维化的诊断主要依赖有创的病理学方法,常规影像学方法包括超声及心脏 MR(cardiac MR, CMR)只能间接反映病变中晚期的心肌纤维化程度^[4]。核素标记的 FAP 抑制剂(FAP inhibitors, FAPIs)显像可提示心肌纤维化早期病变,实现在体动态观察其演化进程,对心血管疾病的诊治及预后评估具有重要价值。

一、FAP 与心肌纤维化

在静息状态下,心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)通过平衡细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成与降解,为心脏提供完整的网状支撑系统,在维持心脏结构、功能及信号转导中起重要作用。在心肌受损或坏死后释放的损伤相关模式分子、慢性炎症反应或血流动力学变化引起的机械张力等条件的刺激下,心肌会发生修复或反应性纤维

化。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、Wnt/ β -catenin 通路、血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、白细胞介素及压力激活等信号转导通路被激活,促进心肌细胞凋亡,通过增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性、抑制组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)活性使 ECM 分解,促进各种来源的 CFs 增殖并活化为肌成纤维细胞迁移至受损区,参与 ECM 合成。在修复早期,ECM 的生成有利于保持病变心脏的完整;但在修复后期,成纤维细胞持续增殖活化并过度合成 ECM,造成胶原过度沉积,导致心肌纤维化。心肌纤维化会使心肌僵硬增加及顺应性减低,可能导致恶性心律失常或心力衰竭(简称心衰)^[3-4]。

活化的 CFs 是心肌纤维化的主要效应细胞,于纤维化早期被激活,不存在于正常心脏中。TGF- β 通过 SMAD2/3 通路在激活 CFs 的同时,诱导 FAP 于活化的 CFs 中特异性高表达^[5],提示 FAP 的产生机制可能与 CFs 活化通路有关。FAP 具有二肽酶及明胶酶属性,可以促进肌成纤维细胞的迁

移及 MMPs 的活性,增加 ECM 降解而参与重塑^[5-6]。FAP 作为 CFs 早期激活的重要分子标志,为 FAPI 核素显像可视化活化的 CFs、研究心肌病变机制提供了分子基础。目前临床对心肌纤维化防治效果欠佳,研究者对心衰模型使用以 FAP 为靶标的嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)靶向活化的成纤维细胞后,心肌纤维化程度降低、心脏收缩功能有所恢复^[7],使得 FAP 有望成为防治心肌纤维化的新靶标,而 FAPI 核素显像可以为 CAR-T 筛选受益人群。

多项回归性分析显示,在 FAPI 核素显像中,心肌对 FAPI 的摄取与高血压、糖尿病、年龄、体质指数、化疗药物使用史及胸部放射史等心血管或代谢危险因素有关,与心肌肌钙蛋白升高及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低相关,局灶性 FAPI 摄取还可提示一些潜在的心血管疾病^[8-10]。

二、FAPI 核素显像在血管疾病中的应用

1. 动脉粥样硬化。粥样硬化斑块糜烂或破裂后血栓形成,是导致临床心血管事件发生的主要原因之一。影响斑块稳定性的因素众多,活化的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)是调节斑块稳定性的重要因素^[3,11]。FAP 在活化的 VSMC 上高表达,在薄纤维帽中表达高于厚帽,并能促使 I 型胶原降解和纤维帽破裂,从而破坏斑块稳定^[12-13]。对患者的⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 显像结果进行分析发现,在大型动脉管壁中,非钙化及低钙化病灶对显像剂的摄取高于弥漫性陈旧钙化灶;冠状动脉中的钙化斑块对显像剂也有不同程度的摄取^[8,13],表明⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 显像剂摄取程度与斑块活动度及钙化程度有关,可为选择治疗时机及提示预后提供依据,同时 FAP 对斑块钙化程度的影响值得进一步探究。

2. 肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)。对 PAH 患者行⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显像,患者右心室游离壁对显像剂呈不均匀性摄取增高,右心室插入点有轻度摄取,左心室无摄取,与 T₁ mapping 结果基本一致,而晚期 Ga 增强(late gadolinium enhancement, LGE)仅显示右心室插入点强化。因此,FAPI 核素显像作为影像学检测手段对显示 PAH 病灶范围有一定优势,提示右心后负荷增高可能通过机械应力传导信号使右心室心肌中的 CFs 活化^[14-15]。PAH 患者心脏对 FAPI 摄取与全肺阻力及氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)上升相关,与右心室肥厚显著相关,与收缩功能中右心室面积变化分数及三尖瓣环收缩期位移呈负相关,与 LGE 等参数无明显相关性^[16-17],因而 FAPI 核素显像可以提示患者预后,为及时防止心肌的不可逆重塑提供依据。Gong 等^[18]于 13 例慢性血栓栓塞性 PAH 患者中发现 69% 患者肺动脉中有不同程度的⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取,且摄取强度与肺动脉舒张压呈正相关,提示肺动脉管壁中的 FAP 可能参与 PAH 进展,值得进一步研究。

三、FAPI 核素显像在心肌梗死(简称心梗)中的应用

心梗后心肌过度纤维化导致心衰,是心梗患者晚期死亡率升高的主要原因,早期发现及监测心肌纤维化是预防心衰的关键^[19]。FAP 在动物模型及患者心梗区域的肌成纤维细胞上高表达,在心梗周围区域表达最高,并于心梗后 7 d 达高

峰^[5],为 FAPI 核素显像能够早期提示及动态观察心梗后心肌纤维化范围及程度奠定了基础。FAP 基因敲除小鼠在心梗后心肌重塑有所减轻,而病灶愈合及心室功能的恢复速度未受影响,提示了 FAP 在心肌纤维化中可能呈促进作用,并为心肌纤维化的治疗提供了新思路^[20]。

目前在心血管疾病中,FAPI 核素显像在心梗中研究最为广泛,在无创性提示心梗后修复性和反应性纤维化病灶中展现出独特优势。⁶⁸Ga-FAPI PET 显像提示心梗区域出现持续性 FAPI 浓聚,且浓聚主要集中在梗死心肌的边缘,于心梗后第 6 或 7 天后达到高峰^[21-24],这与病理研究结果高度一致。心梗周围区域的 FAP 阳性 CFs 密度分别是梗死中心和远处的 3 倍和 8 倍^[21]。心梗患者心脏的⁶⁸Ga-FAPI 高摄取区域与¹⁸F-FDG 低代谢区域及 CMR 异常信号的位置相同^[25],但心肌对⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取范围明显超过了 SPECT 灌注显像中灌注缺损区域面积以及 CMR 显示的梗死及水肿范围^[24,26],这可能是由于交界区缺血状态的存活心肌或冬眠心肌的炎症反应中存在 CFs 迁移,为机制研究提供了分子层面的信息,且展示此现象的图像^[24]被选为 2022 年北美核医学与分子影像学会(Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI)年度图像。Notohamprodo 等^[27]在随访中发现,CMR 中显示的陈旧性心肌梗痕对 FAPI 无摄取,提示成熟的纤维化病灶中活化的 CFs 减少或缺如,为 FAPI 核素显像评估心肌纤维化的进展程度提供支持。

心梗病灶对 FAPI 的摄取与 LVEF 水平呈明显负相关,与 CMR 中显示的病灶范围、血清肌酸激酶峰值、左心室心肌质量、收缩末和舒张末容积呈正相关^[26,28-29]。⁶⁸Ga-FAPI PET/MR 显像剂摄取体积对预测心梗患者心室重塑具高灵敏度(100.0%)及高特异性(81.3%)^[30]。FAPI 核素显像可为进一步探索心梗后细胞及分子水平的变化提供可视化工具,能够弥补现有技术无法在心梗后早期发现心脏重构的不足,有助于提示最佳干预时机、评估患者预后,有望成为有效评价心梗后心室重构的新技术^[31]。

四、FAPI 核素显像在肿瘤治疗相关心脏病中的应用

在对肿瘤患者的治疗中,某些化疗药物、免疫抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)和放疗可能对患者的心血管系统造成损害,治疗所带来的生存收益可能被相关的心血管事件所抵消^[32]。肿瘤治疗相关的心脏病是近年来逐渐热门的研究领域,其损伤机制尚不明确。

Totzeck 等^[33]发现胰腺癌患者化疗后左心室心肌存在⁶⁸Ga-FAPI 浓聚。Niu 等^[34]发现尿路癌患者在接受 ICIs 2 周后出现心肌炎症状,超声及 CMR 无明显提示;⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE) PET 显像显示左心室心肌存在轻度弥漫性显像剂摄取,提示心肌炎;在⁶⁸Ga-FAPI PET 显像中,显像剂于左心室前壁、侧壁和室间隔上呈现出显著的局灶性摄取,而下壁无摄取,提示 FAPI PET 显像可能有助于可视化炎症反应以外的 ICIs 相关心肌炎病理过程。Finke 等^[35]在对 26 例使用 ICIs 的肿瘤患者行⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 后发现,无心肌炎证据的患者心脏对显像剂无摄取,而有心肌炎证据的患者心脏对⁶⁸Ga-FAPI 摄

取明显增浓,因而⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 可能对存在证据的 ICLs 相关心肌炎的早期诊断具有优势,提示活化的 CFs 可能参与该病理过程。

Wei 等^[36]对同步放化疗后的 13 例食管癌患者行¹⁸F-FAPI PET/CT 显像发现,受照射的心肌组织对显像剂的摄取增加,表明了心肌内 CFs 的活化。在放射性心脏损伤大鼠模型中发现,受照射的心肌在 LVEF 降低之前就显示出对 FAPI 的摄取。FAPI 核素显像可以在早期提示放射性心脏损伤中的纤维化病灶,能够为预防和治疗提供有力指导。

五、FAPI 核素显像在心肌疾病中的应用

Wang 等^[37]对 50 例肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 患者行¹⁸F-FAPI PET/CT 发现,HCM 患者左心室心肌对 FAPI 呈不均匀性摄取,且摄取位于 84% 的非肥厚心肌段,明显高于正常对照组,提示 HCM 病理过程累及非肥厚心肌段,为 HCM 病理机制研究给予了新启示。同时,FAPI 摄取程度与 NT-proBNP、高敏肌钙蛋白 I、左心房内径及 5 年心源性猝死风险评分呈正相关,与 LVEF 的 Z 评分呈负相关,因此 FAPI 核素显像在评估预后方面具有一定的潜能。

扩张型心肌病患者的⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显像结果显示,心脏对显像剂呈弥漫且不均匀性浓聚^[38],高血压性心脏病患者左心室和左心房中的⁶⁸Ga-FAPI 呈现弥漫性摄取^[39],提示不同心肌疾病活化的 CFs 分布不同,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 能够为早期预防病情进展提供分子水平病变的可视化依据。在使用腹主动脉缩窄术或注射异丙肾上腺素所制的慢性心衰小鼠模型中,⁶⁸Ga-FAPI PET 显像结果显示心肌在心衰早期对显像剂摄取增高,提示 CFs 活化发生于心肌重塑早期,⁶⁸Ga-FAPI PET 显像可为患者提示合适的防治时机^[40-41]。

六、FAPI 核素显像在罕见心脏病中的应用

FAPI 核素显像在一些罕见心脏病中也显示出良好的显像效果。急性心肌淀粉样变患者在 FAPI 核素显像中,左、右心室心肌对显像剂呈不均匀性摄取增高^[42]。Wu 等^[43]在 Takayasu 动脉炎患者中发现,轻度增厚的大动脉血管壁存在⁶⁸Ga-FAPI 浓聚而无¹⁸F-FDG 摄取,⁶⁸Ga-FAPI 在检测 Takayasu 动脉炎的活动度方面可能优于¹⁸F-FDG。Fabry 病患者的右心室和左心室对¹⁸F-FAPI 呈不均匀性摄取^[44],表明除了鞘糖脂积累和免疫激活之外,CFs 激活也可能在 Fabry 病的进展中发挥关键作用。以上研究结果表明,FAP 可能参与上述罕见心脏病的疾病进展,FAPI 核素显像将有助于了解这些罕见心脏病更多的病理生理机制,为防止不可逆转的心肌重塑提供可靠依据。

七、小结与展望

尽管 FAPI 核素显像在多种心血管疾病中的应用还处于初步探索阶段,但仍可看出其在诊疗中存有巨大的发展潜力。FAPI 核素显像在多种不同心血管疾病的动物模型及患者中均发现显像剂摄取,表明在不同病理条件下均存在 CFs 的激活及 FAP 的产生,然而不同疾病具体的病理生理机制还需进一步探索。通过在体可视化活化的 CFs,FAPI 核素显像可为进一步探究心血管疾病细胞及分子层面的变化提供显像基础,为早期提示心肌纤维化病变及评估患者预后提供依据,联合其他影像学方法可实现对心肌纤维化病理变化的定量动态评估,是对现有心肌纤维化检测手段的有效补充。

通过靶向 FAP,FAPI 核素显像可为早期抗纤维化治疗筛选受益人群并于随访中评估疗效。然而,目前关于 FAPI 核素显像的研究多为个案报道或小样本回顾性研究,尚缺乏动物实验的病理支撑,迫切需要大量前瞻性、大样本临床研究来进行更深入的探讨。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 韩佳莉:论文撰写;李莉、武萍、宋建波:论文修改;李思进:研究指导

参 考 文 献

- [1] Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, et al. FAP and FAPI-PET/CT in malignant and non-malignant diseases: a perfect symbiosis? [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4946. DOI: 10.3390/cancers13194946.
- [2] 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/cma.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/cma.j.cn321828-20211102-00380.
- [3] Bachmann JC, Baumgart SJ, Uryga AK, et al. Fibrotic signaling in cardiac fibroblasts and vascular smooth muscle cells: the dual roles of fibrosis in HFpEF and CAD [J]. *Cells*, 2022, 11(10): 1657. DOI: 10.3390/cells11101657.
- [4] 严晓靖, 阳军. 心肌纤维化的发病机制及诊疗进展 [J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(6): 954-957. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20210107-00023.
Yan XJ, Yang J. Advances in pathogenesis and diagnosis and treatment of myocardial fibrosis [J]. *J Chin Physician*, 2021, 23(6): 954-957. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20210107-00023.
- [5] Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y, et al. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 194-203. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.08.016.
- [6] Goldsmith EC, Doviak H, Perreault PE, et al. Abstract 19686: identification and putative function of fibroblast activation protein and relevance to post-myocardial infarction remodeling [J]. *Circulation*, 2016, 134(suppl_1): A19686. DOI: 10.1161/circ.134.suppl_1.19686.
- [7] Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells [J]. *Nature*, 2019, 573(7774): 430-433. DOI: 10.1038/s41586-019-1546-z.
- [8] Lyu Z, Han W, Zhao H, et al. A clinical study on relationship between visualization of cardiac fibroblast activation protein activity by Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 positron emission tomography and cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 921724. DOI: 10.3389/fcvm.2022.921724.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 刘峰涛, 于紫英. 血管平滑肌细胞与动脉粥样硬化斑块稳定性

- 的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3): 299-302. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2021.03.020.
- Liu FT, Yu ZY. Research progress of vascular smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2021, 26(3): 299-302. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2021.03.020.
- [12] Brokopp CE, Schoenauer R, Richards P, et al. Fibroblast activation protein is induced by inflammation and degrades type I collagen in thin-cap fibroatheromata[J]. Eur Heart J, 2011, 32(21): 2713-2722. DOI:10.1093/eurheartj/ehq519.
- [13] Wu M, Ning J, Li J, et al. Feasibility of *in vivo* imaging of fibroblast activation protein in human arterial walls[J]. J Nucl Med, 2022, 63(6): 948-951. DOI:10.2967/jnumed.121.262863.
- [14] Wang L, Zhang Z, Zhao Z, et al. ⁶⁸Ga-FAPI right heart uptake in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(3): 1475-1477. DOI: 10.1007/s12350-020-02407-7.
- [15] Xing HQ, Gong JN, Chen BX, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI imaging and cardiac magnetic resonance in detection of myocardial fibrosis in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(5): 2728-2730. DOI: 10.1007/s12350-020-02517-2.
- [16] Gu Y, Han K, Zhang Z, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT for molecular assessment of fibroblast activation in right heart in pulmonary arterial hypertension: a single-center, pilot study[J]. J Nucl Cardiol, 2023, 30(2): 495-503. DOI:10.1007/s12350-022-02952-3.
- [17] 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.
- [18] Gong JN, Chen BX, Xing HQ, et al. Pulmonary artery imaging with ⁶⁸Ga-FAPI-04 in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. J Nucl Cardiol, 2023, 30(3): 1166-1172. DOI:10.1007/s12350-022-03069-3.
- [19] 麻广宇, 徐白莹, 张锦明. 成纤维细胞激活蛋白抑制剂在核医学诊疗中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090.
- Ma GY, Xu BX, Zhang JM. Application of fibroblast activation protein inhibitors in the diagnosis and treatment of nuclear medicine[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090.
- [20] Hoffmann DB, Fraccarollo D, Galuppo P, et al. Genetic ablation of fibroblast activation protein alpha attenuates left ventricular dilation after myocardial infarction[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0248196. DOI:10.1371/journal.pone.0248196.
- [21] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. J Nucl Med, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI:10.2967/jnumed.119.226993.
- [22] Langer L, Hess A, Korkmaz Z, et al. Molecular imaging of fibroblast activation protein after myocardial infarction using the novel radiotracer [⁶⁸Ga]MHL1[J]. Theranostics, 2021, 11(16): 7755-7766. DOI:10.7150/thno.51419.
- [23] Qiao P, Wang Y, Zhu K, et al. Noninvasive monitoring of reparative fibrosis after myocardial infarction in rats using ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT[J]. Mol Pharm, 2022, 19(11): 4171-4178. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00551.
- [24] Diekmann J, Koenig T, Zwadlo C, et al. Molecular imaging identifies fibroblast activation beyond the infarct region after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(14): 1835-1837. DOI:10.1016/j.jacc.2021.02.019.
- [25] Yuan T, Wang X. ⁶⁸Ga-FAPI PET/MRI in coronary heart disease[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6): 3608-3610. DOI:10.1007/s12350-021-02667-x.
- [26] Xie B, Wang J, Xi XY, et al. Fibroblast activation protein imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction; comparison with cardiac magnetic resonance imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8): 2786-2797. DOI: 10.1007/s00259-021-05674-9.
- [27] Notohamiprodjo S, Nekolla SG, Robu S, et al. Imaging of cardiac fibroblast activation in a patient after acute myocardial infarction using ⁶⁸Ga-FAPI-04[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(5): 2254-2261. DOI: 10.1007/s12350-021-02603-z.
- [28] 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.
- [29] Diekmann J, Koenig T, Thackeray JT, et al. Cardiac fibroblast activation in patients early after acute myocardial infarction; integration with magnetic resonance tissue characterization and subsequent functional outcome[J]. J Nucl Med, 2022, 63(9): 1415-1423. DOI:10.2967/jnumed.121.263555.
- [30] 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.
- [31] 谈健伶, 兰晓莉, 张永学. 放射性核素标记的成纤维细胞激活蛋白靶向分子探针的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094.
- Tan JL, Lan XL, Zhang YX. Research progress of radionuclide labeled fibroblast activation protein targeted molecular probes[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(3): 180-184. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094.
- [32] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(8): 474-502. DOI:10.1038/s41569-020-0348-1.
- [33] 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.
- [34] Niu N, Huo L, Zhang S, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity detected by ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(3): e123. DOI:10.1093/ehjci/jeab189.
- [35] Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 614997. DOI: 10.3389/fcvm.2021.614997.
- [36] Wei Y, Sun Y, Liu J, et al. Early detection of radiation-induced myocardial damage by [¹⁸F]AlF-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.
- [37] Wang L, Wang Y, Wang J, et al. Myocardial activity at ¹⁸F-FAPI PET/CT and risk for sudden cardiac death in hypertrophic cardio-