

成纤维细胞激活蛋白抑制剂显像在心血管疾病中的研究进展

骆颖琪 于涛 刘影

【摘要】 心肌慢性重构是心血管疾病的重要机制,心脏成纤维细胞(CF)在心肌重构中发挥重要作用。成纤维细胞激活蛋白(FAP)特异性表达于CF,通过检测FAP可早期识别心脏损伤。成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)可与FAP靶向结合,不同放射性核素标记的FAPI可特异性识别和量化心肌纤维化。该文介绍FAPI正电子发射断层显像(PET)在心肌梗死、心力衰竭、肿瘤治疗相关心脏毒性和心肌病等心血管疾病中的应用以及FAPI摄取与心血管危险因素的关系。

【关键词】 心血管疾病;心肌损伤;成纤维细胞激活蛋白;成纤维细胞激活蛋白抑制剂

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.06.005

心血管疾病(CVD)是我国人口死亡的主要原因^[1],大多数CVD的晚期可出现心肌间质纤维化,与心力衰竭(心衰)和心源性猝死相关^[2]。心肌细胞外基质是心脏的关键成分,主要受心脏成纤维细胞(CF)的调节。心脏损伤后,CF通过对心肌细胞外基质沉积的调节,引发心肌重构,使心肌组织刚度增加,顺应性降低。成纤维细胞激活蛋白(FAP)在激活的CF中特异性表达,检测心肌组织中的FAP可早期识别心脏损伤^[3-5]。心血管磁共振(CMR)可无创性检测心肌纤维化,但检测的是纤维化的后果或替代因素,而不是纤维化本身。FAP可直接反映心肌纤维化,监测FAP的表达可更为精准、灵敏地早期识别和量化心肌纤维化,对于研究CVD的转归及预后具有重要意义^[6-7]。

研究证实,FAP在多种上皮性肿瘤细胞中表达^[8-9],在各种非肿瘤性疾病如类风湿关节炎、克罗恩病、CVD、IgG4相关疾病等中亦有表达^[10-13]。以FAP为靶点的核医学分子探针的开发,使无创性监测FAP的表达成为可能。新型分子探针成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)可与FAP靶向结合,不同放射性核素标记的FAPI在疾病的诊断和

治疗中发挥着重要作用。在正电子发射断层显像(PET)/CT图像中,生理状态下的心肌很少或不摄取FAPI,而损伤心肌可特异性高摄取FAPI。CVD中CF激活的关键驱动因素是心肌缺血损伤、心脏压力超负荷和化疗等^[14]。

1 FAPI在CVD中的应用

1.1 FAPI在心肌梗死中的应用

心肌梗死(心梗)后心肌细胞大量丢失,炎症反应和修复途径启动,CF活化并促进胶原瘢痕形成,活化的CF特异性表达FAP^[4,15]。FAPI PET成像可检测FAP的表达,反映心肌缺血及病理重构的过程。

Varasteh等^[16]首次用⁶⁸Ga-FAPI-04对心梗模型大鼠进行显像,发现在冠状动脉结扎后第6天,⁶⁸Ga-FAPI-04摄取达到峰值,且在心梗区域摄取量最高。Notohamiprodjo等^[6]在1例患者的回顾性评估中也发现,⁶⁸Ga-FAPI-04在冠状动脉闭塞的梗死区域中被高度摄取,其摄取范围大于CMR检测的梗死面积。Dickmann等^[17]和Xie等^[18]的研究亦证实心梗患者⁶⁸Ga-FAPI的PET信号范围大于CMR检测的梗死面积。FAPI PET成像与CMR成像可反映不同的心肌组织特征,二者可互补,用于预测心功能不全的演变。除应用于PET/CT外,FAPI也被应用于PET/磁共振成像(MRI),Yuan等^[19]对1例心梗患者行⁶⁸Ga-FAPI PET/MRI,发现

基金项目:四川省科技计划重点研发项目(2020YFQ0060)

作者单位:510260 广州医科大学附属第二医院核医学科(骆颖琪,刘影);610072 成都,四川省医学科学院·四川省人民医院 电子科技大学附属医院心脏外科中心(于涛)

通信作者:刘影, E-mail: liuying7999@126.com

PET/MRI 可以借助 MRI 对软组织的高对比度, 获取更为详细的组织特征信息。

心肌损伤后, 存活的心肌进行慢性重构, 这与心肌细胞肥大和间质纤维化改变相关^[20]。CF 在心脏组织重构中起着至关重要的作用, 过量的 CF 沉积会导致心室重构后期的心功能障碍, FAPI 可被病理性心肌细胞高摄取, 进而反映心室重构的情况。Hoffmann 等^[3]用纯合子 *FAP* 缺陷小鼠和野生型小鼠建立慢性心梗模型, 发现 *FAP* 基因缺失未对心肌损伤修复产生负面影响, 并能减轻心梗后左室扩张。Zhang 等^[21]对 26 例心梗晚期患者进行 ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MRI 检查, 发现左室重构组患者的 FAPI 摄取量明显增高。FAPI 高信号是不良心室重构的预测指标, FAPI 成像有望成为新的反映心室重构的成像技术。

FAPI 在梗死心肌区域有明显的摄取, FAPI PET 成像可无创性检测激活的 CF, 特异性显示纤维化过程, 提示 FAPI PET 在心梗检测中具有良好的前景。FAPI 可用于评估心肌损伤后的重构过程, 与多种成像方式结合分析, 获得更多的诊疗信息。

1.2 FAPI在心力衰竭中应用

心力衰竭(心衰)为慢性进行性临床综合征, 其症状和(或)体征由结构性和(或)功能性心脏异常引起^[22]。活跃的 CF 和心室重构在心衰进展中起关键作用, 心脏纤维化是压力超负荷所致心衰的重要病理重构过程, 通过 FAPI PET 成像可检测心衰过程中的心脏纤维化。Song 等^[5]在心衰大鼠模型中发现, ⁶⁸Ga-FAPI 的摄取量在心衰早期较高, 第 7 天达到高峰, 随着心衰进展逐渐降低。Wang 等^[23]在压力超负荷所致心衰的大鼠模型中发现, 大鼠心脏对 ⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取在心衰发生 2~8 周时显著升高, 且 FAPI 的摄取强度与免疫组织化学证实的 FAP 区密切相关, 心衰发生第 4 周时心脏对 ⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取量与第 8 周心功能恶化程度相关, 提示可用 FAPI 信号强度预测心功能情况。使用 FAPI PET 可监测心衰过程中活化的 CF, 通过 FAPI 信号强度可预测心衰进展, 进而对患者进行及时干预以改善预后。

1.3 FAPI在检测肿瘤治疗相关心脏毒性中的应用

心脏毒性是多种肿瘤治疗的相关并发症, 包括左室功能障碍和衰竭、心梗、房室性心律失常等^[24-25]。随着医疗水平提高, 肿瘤的存活率有所

提高, 但不良反应如心脏毒性降低了临床治疗效果^[26]。近年来, 免疫检查点抑制剂(ICI)成为肿瘤重要的治疗方法, 但可引起广泛的免疫相关不良事件, 其中病死率最高的是心肌炎^[27-28], 而心肌纤维化是肿瘤治疗引起的心功能障碍的重要机制^[29]。FAPI 可检测心肌纤维化过程, 进而监测肿瘤治疗后的心肌损伤。Finke 等^[30]对 26 例接受 ICI 治疗的肿瘤患者进行 FAPI PET/CT 检查, 疑似 ICI 相关性心肌炎的患者呈现心脏示踪剂聚集的影像, 提示 FAPI PET/CT 可用于早期识别 ICI 的心脏毒性。Totzeck 等^[24]在 1 例处于化疗期间中的肿瘤患者中检测到左室心肌有明显的 ⁶⁸Ga-FAPI-04 聚集, 提示 FAPI 可用于早期发现肿瘤化疗引起的心肌损伤。Heckmann 等^[31]对 229 例转移瘤患者进行 FAPI PET/CT 检查, 通过分析心脏 FAPI 信号强度, 发现接受某些化疗(铂衍生物)和胸部放疗的患者 FAPI 信号强度明显增加。FAPI 信号在肿瘤治疗引起的心肌损伤区域中增强, 提示 FAPI PET 在肿瘤治疗相关心脏毒性的检测中具有较好前景。

1.4 FAPI在心肌病中的应用

肥厚型心肌病(HCM)是最常见的原发性心肌病^[32], 心肌纤维化在 HCM 早期出现, 并参与整个病程, 随着疾病进展不断加重^[15]。Wang 等^[33]对 50 例 HCM 患者和 22 名健康对照者进行心脏 ¹⁸F-FAPI PET/CT 成像, 结果显示 HCM 患者左室心肌有显著的不均匀摄取, 首次提出 FAPI 活性程度与 5 年心源性猝死风险评分呈正相关。FAPI PET 不仅可应用于 HCM, 也可用于扩张型心肌病(DCM)。心肌纤维化在 DCM 早期出现, 因此可通过 FAPI 监测 DCM 疾病进展情况^[34]。Shi 等^[35]对 1 例 DCM 患者进行 PET/CT 检查, 发现患者心肌存在 ⁶⁸Ga-FAPI-04 显著、不均匀摄取, 且以左室下壁为著。FAPI PET 显像可为心肌病诊断提供早期信息, 有望应用于评估心肌损伤的危险分层。

2 FAPI摄取与心血管危险因素的关系

心血管危险因素主要有高脂血症、糖尿病、吸烟、衰老、肥胖等, 这些不良因素可对心室病理性重构和间质纤维化产生不利影响^[2]。Lyu 等^[4]描述了接受 ¹⁸F-FAPI-04 PET/CT 检查的患者的 FAPI 摄取情况, 发现高 FAPI 信号与糖尿病、超重和衰老相关, FAPI 摄取增加可能提示存在潜在的 CVD。Heckmann 等^[31]也发现, FAPI 摄取增加与心血管危险因素有关, 特别是与糖尿病和肥胖有

关。Siebermair 等^[36]对 32 例患者进行 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 检查,结果显示患者年龄越大,或有冠状动脉粥样硬化性心脏病病史时,FAPI 信号强度越大。FAPI 信号聚集与心血管危险因素相关,提示 FAPI PET 检查有助于获得疾病的更多信息。

3 小结

FAPI 作为检测 FAP 表达的特异性显像剂,目前已在心梗、心衰、肿瘤治疗相关心脏毒性、心肌病等 CVD 中进行了初步探索。但 FAPI 在临床方面的研究尚不够充分,FAPI 在疾病发展过程中的不同显像表现、精准量化及人体不同生理和病理模式对显像的影响等方面仍有待进一步探索。FAPI PET 显像具有无创、灵敏度和准确度高等优点,可在分子水平对 CVD 的纤维化和心室重构进行监测,预测疾病进展,有望在 CVD 诊疗和预后判断中发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] 王增武, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4):20-36.
- [2] Pezel T, Viallon M, Croisille P, et al. Imaging interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and function in stage a and B heart failure[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(5):1038-1052.
- [3] 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.
- [4] Lyu Z, Han W, Zhao H, et al. A clinical study on relationship between visualization of cardiac fibroblast activation protein activity by A118F-NOTA-FAPI-04 positron emission tomography and cardiovascular disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:921724.
- [5] Song WY, Zhang X, He SK, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET visualize heart failure: from mechanism to clinic[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2):475-485.
- [6] 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.
- [7] Lurz JA, Luecke C, Lang D, et al. CMR-derived extracellular volume fraction as a marker for myocardial fibrosis: the importance of coexisting myocardial inflammation[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(1):38-45.
- [8] Xu MX, Zhang P, Ding J, et al. Albumin binder-conjugated fibroblast activation protein inhibitor radiopharmaceuticals for cancer therapy[J]. J Nucl Med, 2022, 63(6):952-958.
- [9] Dahl K, Jussing E, Bylund L, et al. Fully automated production of the fibroblast activation protein radiotracer [¹⁸F]FAPI-74[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2021, 64(8):346-352.
- [10] Dorst DN, Rijpkema 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.
- [11] Luo YP, Pan QQ, Zhang W. IgG4-related disease revealed by ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12):2625-2626.
- [12] Luo Y, Pan Q, Xu H, et al. Active uptake of ⁶⁸Ga-FAPI in Crohn's disease but not in ulcerative colitis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5):1682-1683.
- [13] Lin K, Chen X, Xue Q, et al. Diffuse uptake of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI in the left heart in a patient with hypertensive heart disease by PET/CT[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6):3596-3598.
- [14] Dorbala S. Fibroblast activation: a novel mechanism of heart failure in light chain cardiac amyloidosis?[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(11):1971-1973.
- [15] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 70-99.
- [16] 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.
- [17] Diekmann J, Koenig T, Thackeray JT, et al. Cardiac fibroblast activation in patients early after acute myocardial infarction: integration with MR tissue characterization and subsequent functional outcome[J]. J Nucl Med, 2022, 63(9): 1415-1423.
- [18] Xie BQ, Wang JX, 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.
- [19] Yuan TT, Wang XJ. ⁶⁸Ga-FAPI PET/MRI in coronary heart disease[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6):3608-3610.
- [20] Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart[J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(3):449-467.
- [21] Zhang M, Quan WW, Zhu TQ, 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.
- [22] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(3):352-380.
- [23] Wang GK, Yang QQ, Wu SY, et al. Molecular imaging of fibroblast activity in pressure overload heart failure using

- [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2):465-474.
- [24] 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.
- [25] 权力, 张艳达, 赵健, 等. 化疗药物致心脏毒性的可能机制及干预措施[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(2):98-101.
- [26] Jokar N, Amini A, Ravanbod M, et al. State-of-the-art modalities in cardio-oncology: insight from a nuclear medicine approach[J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2021, 24(2):82-92.
- [27] Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(7):79.
- [28] 裴华楠, 邵群, 张玲霞, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎的诊治进展[J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(4):210-215.
- [29] Kelly JM, Babich JW. PET tracers for imaging cardiac function in cardio-oncology[J]. Curr Cardiol Rep, 2022, 24(3):247-260.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: an overview[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(10):640-646.
- [33] 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.
- [34] Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Agoston-Coldea L. Non-ischemic dilated cardiomyopathy and cardiac fibrosis[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(5):1081-1101.
- [35] Shi XM, Lin X, Huo L, et al. Cardiac fibroblast activation in dilated cardiomyopathy detected by positron emission tomography[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(2):881-884.
- [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.
- (收稿:2023-03-06 修回:2023-08-29)
(本文编辑:胡晓静)

著作权使用声明

本刊已许可中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、超星网以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。本刊支付的稿酬已包含上述著作权使用费,所有署名作者向本刊提交文章发表之行为视为同意上述声明。如有异议,请在投稿时说明,本刊将按作者说明处理。

《国际心血管病杂志》编辑部