

¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 成像技术与结缔组织病相关间质性肺病的相关性研究

方慧^{1,2a}, 何星³, 刘浩^{2b}, 周婷^{2a}, 籍佳琦^{2a}, 张伟^{2b}, 郭璐^{1,2a}

1. 西南医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 四川 泸州 646099; 2. 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) a. 呼吸与危重症医学科, b. 核医学科, 四川 成都 610072; 3. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610041

【摘要】 目的 探讨在结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)患者中,¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 与高分辨率计算机断层扫描(HRCT)、肺功能测试、血清 KL-6 和其他实验室指标的相关性。**方法** 四川省人民医院诊断为 CTD-ILD 的 27 例患者,进行¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 显像,测量患者肺部病变的 SUVmax,并分析其与肺功能指标、HRCT 半定量视觉评分以及临床实验室指标之间的相关性。**结果** 27 例 CTD-ILD 患者的全肺¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 成像均呈阳性(100%),平均全肺 SUVmax 为 3.36。相关性分析结果显示,PET/CT 成像上的全肺 SUVmax 与 HRCT 半定量视觉评分之间存在中度正相关($r=0.629$),与血清 KL-6 水平呈中度正相关($r=0.643$),与肺功能 DLCO% 呈中度负相关($r=-0.643$),与 TLC% 呈弱负相关($r=-0.488$)与 FVC% 呈弱负相关($r=-0.462$)。贝叶斯线性回归显示,全肺 SUVmax 对 CTD-ILD 患者 HRCT 半定量视觉评分及血清 KL-6 具有预测效应。**结论** ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 成像技术在 CTD-ILD 患者肺部疾病中具有很好的显像效果。验证了¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 在评估 CTD-ILD 疾病严重程度及活跃性方面的潜力,也为理解该疾病的病理生理过程提供了线索。

【关键词】 结缔组织病;间质性肺病;PET/CT

【中图分类号】 R817.92

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0083-07

Correlation between ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT imaging technology and connective tissue disease-related interstitial lung disease

FANG Hui^{1,2a}, HE Xing³, LIU Hao^{2b}, ZHOU Ting^{2a}, JI Jia-qi^{2a}, ZHANG Wei^{2b}, GUO Lu^{1,2a} 1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646099, China; 2a. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 2b. Department of Nuclear Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Corresponding author】 GUO Lu

【Abstract】 Objective To investigate the relevance between the ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT and the high-resolution computed tomography (HRCT), lung function tests, serum KL-6 and other laboratory indicators in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD). **Methods** Twenty-seven patients diagnosed as CTD-ILD in Sichuan Provincial People's Hospital were selected. The patients underwent ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT examination. SUVmax of lung lesions was measured. The correlation between SUVmax and pulmonary function indicators, HRCT semi-quantitative visual scores and clinical laboratory indicators was analyzed. **Results** Whole lung ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT imaging showed positive in all 27 patients with CTD-ILD (100%). The average whole lung SUVmax was 3.36. Results of correlation analysis showed that there were a moderate positive correlation between whole lung SUVmax on PET/CT imaging and HRCT semi-quantitative visual scores ($r=0.629$) and a moderate positive correlation between whole lung SUVmax and serum KL-6 levels ($r=0.643$). The correlation analysis also showed that there were a moderate negative correlation between whole lung SUVmax and DLCO% ($r=-0.643$) and a moderate negative correlation between whole lung SUVmax and TLC% ($r=-0.488$). Whole lung SUVmax and FVC% had a weak negative correlation ($r=-0.462$). Bayesian linear regression analysis showed that whole lung SUVmax had a predictive effect on HRCT semi-quantitative visual scores and serum KL-6 levels in patients with

[15] 潘腾飞, 武立新, 刘祥鹏, 等. mPCNL 与 FURL 联合治疗完全性铸型肾结石的效果及其对患者机体应激、炎症反应的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024, 64(2): 41-46.

[16] Zhang D. Correlation Analysis of Early Renal Injury in Elderly Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2109-2115.

[17] 王进峰, 尹九湖. 体外物理振动排石联合软激光碎石治疗上尿路结石的效果观察[J]. 现代医学, 2024, 52(3): 440-445.

[18] 谢奕彪, 崔小健. 输尿管软镜碎石术治疗直径 ≤ 2 cm 的肾

结石的疗效及对肾功能和炎症相关指标的影响[J]. 中国内镜杂志, 2024, 30(5): 75-81.

[19] 杨峰. 经尿道输尿管镜下软激光碎石术治疗输尿管结石的近期疗效[J]. 中国激光医学杂志, 2024, 33(2): 94-99.

[20] 刘治军, 刘少津, 郑维蓬, 等. 肩袖损伤患者肌腱和骨组织中氧化应激状态及 Beclin1、mTOR 的表达分析[J]. 实用骨科杂志, 2022, 28(12): 1079-1083.

(收稿日期: 2024-12-31; 修回日期: 2025-04-05)

(本文编辑: 林 贇)

CTD-ILD. **Conclusions** ^{18}F -FAPI-RGD PET/CT imaging technique has excellent visualization of lung diseases in patients with CTD-ILD. The results validate the potential of ^{18}F -FAPI-RGD PET/CT in the assessment of severity and activity of CTD-ILD. It also provides clues for understanding the pathophysiological process of the disease.

【Key words】 Connective tissue disease; Interstitial lung disease; PET/CT

结缔组织病相关性间质性肺病 (connective tissue disease related interstitial lung disease, CTD-ILD) 属于弥漫性肺实质性疾病, 即间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的一种类型, 是指结缔组织病累及肺部, 表现为肺间质性改变严重影响患者的预后^[1, 2]。高分辨率计算机断层扫描 (high-resolution computed tomography, HRCT) 作为重要的诊断工具, 在临床上广泛用于 CTD-ILD 的诊断, 但其结果易受感染、心力衰竭和伪影等因素的影响^[3]。尽管肺活检仍是评估肺间质纤维化的金标准, 但其侵入性操作和取样范围的局限性限制了其临床应用。新型双靶点分子探针 ^{18}F -FAPI-RGD 可同时靶向成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 和整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体, 在 CTD-ILD 的诊断中具有良好的应用前景, 但目前尚无相关研究数据。本研究旨在评估基于 ^{18}F -FAPI-RGD 示踪剂的正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像 (Positron Emission Tomography / Computed Tomography, PET/CT) 在 CTD-ILD 患者中的应用价值, 结合 HRCT、肺功能测试、涎液化糖链抗原-6 (Krebs von den Lungen-6, KL-6) 和其他实验室指标评估 CTD-ILD 患者的疾病严重程度和活性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2023 年 8 月至 2024 年 5 月在四川省人民医院门诊和住院部被诊断为 CTD-ILD 的患者。纳入标准: ①CTD 的诊断标准基于国际最新公认标准^[4-7], ILD 的诊断标准遵循 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 临床实践指南中概述的 HRCT 标准^[8]; ②年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; ③受试者自愿参加研究并签署知情同意书; ④有近期的完整的临床实验室报告, 包括 HRCT、肺功能测试和血清 KL-6。排除标准: ①妊娠、哺乳期; ②合并肿瘤、其他呼吸系统疾病 (如结核病、肺炎、肺水肿) 或有肺部手术史; ③临床数据不完整; ④拒绝签署知情同意书或不愿遵守研究者批准的研究方案。所有参与者在纳入研究前均根据机构伦理指南签署了知情同意书, 所有纳入的 CTD-ILD 患者均接受了 ^{18}F -FAPI-RGD PET/CT 成像。本研究已获得四川省人民医院

机构审查委员会批准 (编号: 2023-355)。

1.2 方法 ① ^{18}F -FAPI-RGD PET/CT: 患者无需禁食, 也未控制静脉血糖水平。患者静脉注射 [^{18}F] AIF-NOTA-FAPI-RGD (约 4.81 MBq/kg)。注射后 90 ~ 120 分钟进行 PET/CT 扫描 (西门子 Biograph mCT Flow 64)。使用低剂量 CT 透射扫描 (管电压: 120 keV, 管电流: 根据患者体重而定, 层厚: 3 mm, 螺距: 1.3) 进行衰减校正和图像融合。然后使用 Flow Motion 扫描技术获取 PET 图像。根据机构的标准临床方案, 扫描范围从头部到大腿中部/脚部。使用有序子集期望最大化方法进行 2 次迭代和 21 个子集的图像重建。然后使用工作站 (西门子 syngo.via) 的专用软件 (西门子 TrueD 软件) 对所有 PET/CT 图像进行共注册和显示。由经验丰富的核医学医师 (对患者临床病史不知情) 对冠状面、轴位面和矢状面的 PET/CT 图像进行评估。首先进行视觉评估, 观察是否有示踪剂摄取增高 (高于周围肺组织)。任何高于周围背景活性且无法用生理性或恶性示踪剂摄取解释的 [^{18}F] AIF-NOTA-FAPI-RGD 局部积聚, 应结合 CT 征象进行进一步分析。对于定量分析, 使用最大标准化摄取值 (Maximum Standardized Uptake Value, SUV_{max}) 来量化正常肺和 ILD 病灶对放射性药物的摄取, 通过在轴位 PET 图像上手动绘制感兴趣区 (Volumes of Interest, VOIs) 获得。具体而言, 在所有三个投影 (轴位、矢状位和冠状位) 中显示横截面圆, 操作员定义 VOIs 的大小和位置, 以确保三维完全覆盖肺高摄取区域, 同时避免勾勒出相邻的高摄取组织 (如心肌和脾脏)。②肺功能测试: 在 ^{18}F -FAPI-RGD PET/CT 检查前后 2 周内进行肺功能测试, 由训练有素的技术人员 (美国 VIASYS 系列 MS PFT) 操作。操作遵循 ATS/ERS 指南, 并分别记录相关数据。③HRCT 半定量视觉评分 (简称为 HRCT 评分): 由两位专注于肺部成像的经验丰富的放射科医师独立进行。HRCT 半定量视觉评分标准基于国际 HRCT 分级方法。根据气管隆突和双侧下肺静脉的水平, 将肺分为六个区域, 包括双侧的上、中、下区域^[9]。放射科医师根据 Fleischner 学会的定义识别网状模式 (以小叶间或小叶内间隔增厚为特征) 和蜂窝状模式 (表现为聚集的囊性气腔, 通常直径相近)^[10]。评估者使用 Likert 量表评估肺部网状和蜂窝状模式的严重程度 (0 = 无; 1 = 1% ~ 25%; 2 = 26% ~ 50%; 3 = 51% ~ 75%; 4 = 76% ~ 100%)^[11, 12]。总肺受累评分为六个区域

【基金项目】 国家四大慢病重大专项 (编号: 2023ZD0506101/2023ZD0506100); 四川省医疗卫生与健康促进会科研项目 (编号: KY2022SJ0116); 成都市科技局重大科技应用示范项目 (编号: 2022-YF09-00003-SN)。

【通讯作者】 郭 璐

评分之和,范围在 0~24 分。④血清 KL-6:采血后,血液进行常规离心,血清保存在-80 °C 冰箱中。使用化学发光酶免疫法和 ELISA 法检测血清 KL-6 水平。⑤数据收集:临床数据来源于四川省医学科学院·四川省人民医院的电子病历。收集的数据包括基本人口学资料:性别、年龄、吸烟史、结缔组织病分类、病程和抗纤维化药物使用情况;临床实验室指标:血清 KL-6、外周血白细胞(WBC)、外周血中性粒细胞(NEUT)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、外周血白介素-6(IL-6)、红细胞沉降率(ESR)、乳酸脱氢酶(LDH)、血清铁蛋白(FER)和自身抗体(抗 Jo-1 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 Scl-70 抗体和抗 MDA5 抗体);肺功能测试:肺总量(total lung capacity, TLC%)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC%)、第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁%)和一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO%)以及胸部 HRCT。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件进行。计量资料以均数±标准差或 $M(Q1, Q3)$ 表示,符合正态分布的计量资料使用配对样本 t 检验,否则使用秩和检验进行差异性分析。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验。使用 Pearson 线性分析评估两个符合正态分布连续变量之间的相关性,否则使用 Spearman 秩相关。贝斯回归分析全肺 SUV_{max} 对 CTD-ILD 肺间质病变严重程度及活跃性的预测效应,贝叶斯因子(Bayes Factor)验证假设支持程度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTD-ILD 患者的特征 本研究共纳入 27 例 CTD-ILD 患者,男 15 例(55.6%),女 12 例(44.4%);其中,特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM) 16 例(包括 11 例皮肌炎、4 例抗合成酶综合征和 1 例多发性肌炎),原发性干燥综合征(primary sjögren's syndrome, pSS) 4 例,自身免疫特征性间质性肺炎(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF) 4 例,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA) 2 例,系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc) 1 例。病程为 12(4, 69)个月,33.3%(9 例)有吸烟史。抗纤维化治疗方面有 15 例(55.6%)患者接受吡非尼酮治疗,4 例(14.8%)患者使用尼达尼布,8 例(29.6%)患者未使用抗纤维化药物。

2.2 CTD-ILD 患者的肺功能和影像学检查 27 例 CTD-ILD 患者均完成了肺功能、胸部 HRCT 和全身¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 检查。肺功能检查结果显示所纳入的 CTD-ILD 患者存在显著的肺功能受损,表现为弥散功能下降:DLCO% 为 61.6(51.4,

77.8),限制性通气障碍:TLC% 为 77.0(66.2, 90.7),FVC% 为 78.8(63.6, 91.6),FEV₁% 为 80.7(68.7, 94.6)。患者的胸部 HRCT 征象主要包括:小叶间隔增厚 27 例(100%),条索影 23 例(85.2%),网格影 22 例(81.5%),磨玻璃影 22 例(81.5%),结节影 16 例(59.3%),斑片影 13 例(48.1%),蜂窝影 9 例(33.3%),纵隔淋巴结增大 6 例(22.2%),胸膜增厚 6 例(22.2%),HRCT 总评分为 9(5, 12)分。¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 检查提示 CTD-ILD 病灶代谢活性:全肺 SUV_{max} 为 3.36(2.87, 4.88),背景参照组织:纵隔 SUV_{max} 为 2.18(1.66, 2.87),肝脏 SUV_{max} 为 2.35±0.71,脾脏 SUV_{max} 为 3.06(2.67, 3.86),肌肉/脂肪:SUV_{max} 分别为 1.68(1.49, 1.89)和 0.85(0.67, 1.06)。

2.3 CTD-ILD 患者肺部¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 与 HRCT 显像比较 27 例 CTD-ILD 患者的¹⁸F-FAPI-RGD 肺部显像结果均为阳性(100%),中位全肺 SUV_{max} 值为 3.36。本研究选择了 3 例 CTD-ILD 患者的¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 与胸部 HRCT 在图像进行展示,以说明¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 在可视化肺间质病变方面的能力。在 CTD-ILD 患者中,¹⁸F-FAPI-RGD 摄取的模式与 CT 扫描上纤维化区域的分布相对应,在 PET-CT 上观察到的¹⁸F-FAPI-RGD 示踪剂摄取仅存在于纤维化组织重塑区域。典型病例见图 1~图 3。

2.4 HRCT 半定量视觉评分与 CTD-ILD 基本特征、血清 KL-6 及肺功能的相关性分析 Spearman 秩相关性分析结果显示,CDT-ILD 患者的 HRCT 半定量视觉评分与血清 KL-6 呈中度负相关($r=0.626, P=0.002$),与肺功能 DLCO% 呈中度负相关($r=-0.676, P<0.001$),与 TLC% 呈中度负相关($r=-0.527, P=0.005$),与 FVC% 呈中度负相关($r=-0.552, P=0.003$),与 FEV₁% 呈弱负相关($r=-0.488, P=0.019$)。而 HRCT 半定量视觉评分与炎症指标外周血 WBC、NEUT、hsCRP、LDH、IL-6、ESR、FER 无相关性($P>0.05$)。见表 1。

2.5 全肺 SUV_{max} 与 CTD-ILD 肺间质病变严重程度及活跃性之间的相关性分析 Spearman 秩相关性分析结果显示,¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 成像上的全肺 SUV_{max} 与 HRCT 半定量视觉评分之间存在中度正相关($r=0.629, P<0.001$),与血清 KL-6 水平呈中度正相关($r=0.609, P=0.003$),而与 DLCO% 呈中度负相关($r=-0.643, P=0.002$),与 TLC% 呈弱负相关($r=-0.488, P=0.019$)与 FVC% 呈弱负相关($r=-0.462, P=0.015$)。而全肺 SUV_{max} 与炎症指标外周血 WBC、NEUT、hsCRP、LDH、IL-6、ESR、FER 无相关性($P>0.05$)。见表 2。

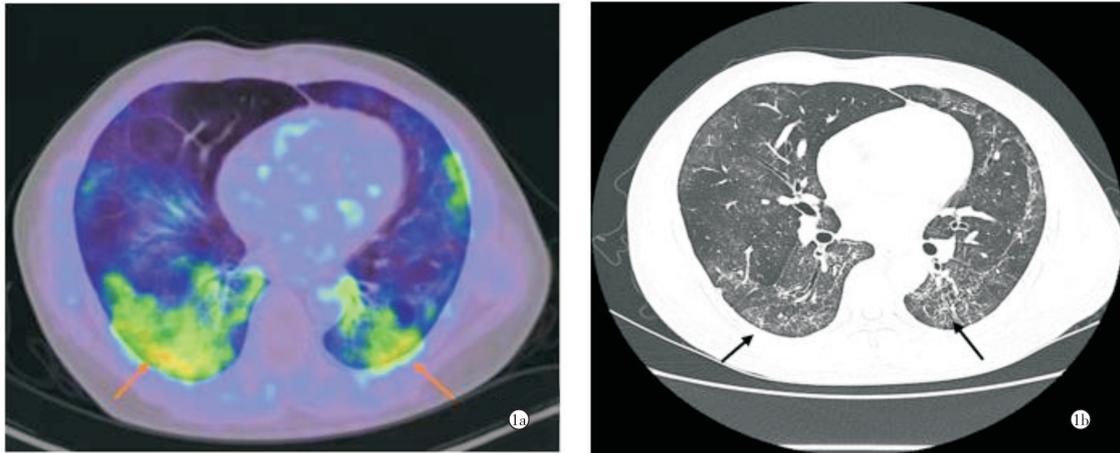


图1 pSS-ILD 患者肺部¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 与 HRCT 显像对比 a: ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 肺部冠状面显示双肺下叶斑片影、磨玻璃影伴小叶间隔增厚,部分支气管牵拉扩张,以双肺下叶基底段为著,摄取放射性增高,SUV_{max} 5.94;b:肺部 HRCT 影像显示双肺下叶多发斑片影、磨玻璃影、条絮状影、网格影,伴支气管牵拉扩张,考虑间质性炎变

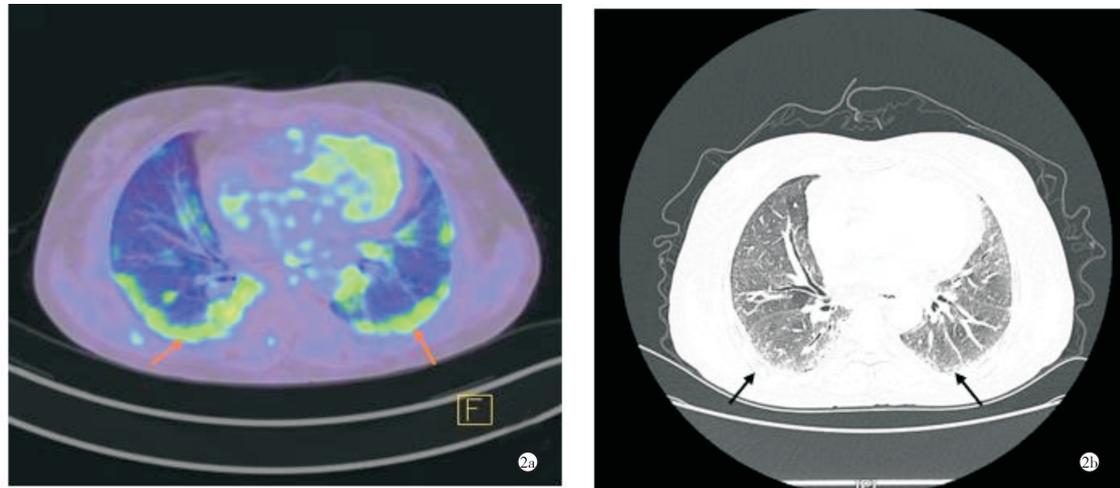


图2 IMM-ILD 患者肺部¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 与 HRCT 显像对比 a: ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 肺部冠状面显示双肺下叶胸膜下见磨玻璃影、小片状密度增高影,伴小叶间隔增厚,以双肺下叶基底段为著,摄取放射性增高,SUV_{max} 3.5;b:肺部 HRCT 影像显示双肺多发条索影、斑片状磨玻璃影,双肺下叶可见小叶间隔增厚,考虑间质性炎性改变

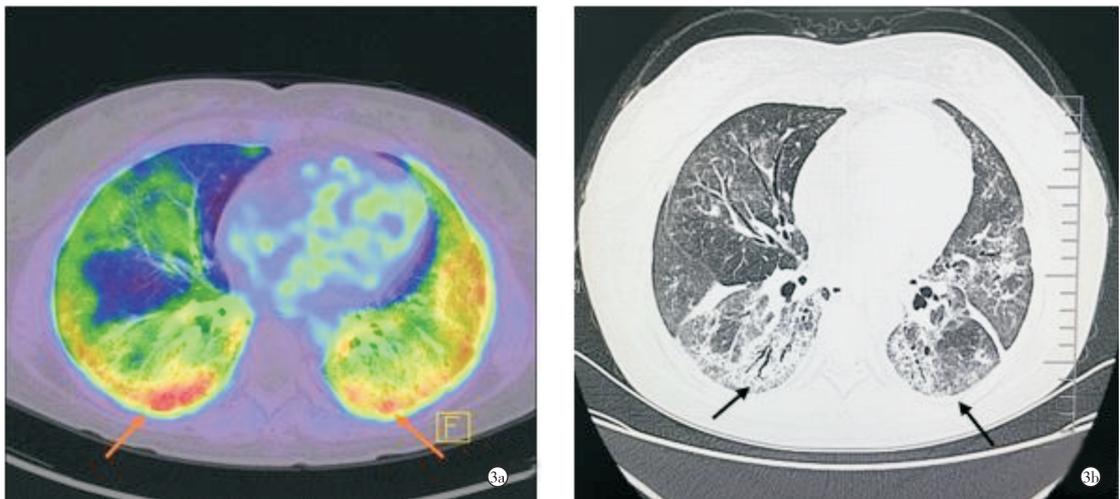


图3 IPAF 患者肺部¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 与 HRCT 显像对比 a: ¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 肺部冠状面显示双肺下叶、右肺中叶斑片影、纤维条影,伴网状改变、支气管牵拉征,摄取放射性增高,SUV_{max} 6.97;b:肺部 HRCT 影像显示双肺弥漫性小叶间隔增厚及小叶内间质增厚,双下肺为甚,局部呈网状改变,夹杂多发磨玻璃影、条索影,胸膜下较显著,邻近支气管轻度扩张,支气管壁及周围间质增厚,局部胸膜增厚(红色箭头示 PET/CT 上,¹⁸F-FAPI-RGD 选择性肺摄取增加的区域;黑色箭头示胸部 HRCT 上间质性炎性改变的区域)

表 1 HRCT 半定量视觉评分与 CTD-ILD 基本特征、血清 KL-6 及肺功能的相关性分析

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.011	0.958
性别	-0.342	0.732
病程	0.130	0.519
吸烟	0.644	0.519
炎症指标		
WBC	0.165	0.410
NEUT	0.305	0.122
hsCRP	0.077	0.707
LDH	-0.259	0.192
IL-6	-0.170	0.530
ESR	-0.006	0.976
FER	0.186	0.408
KL-6	0.626	0.002
肺功能检查		
TLC%	-0.527	0.005
FVC%	-0.552	0.003
FEV ₁ %	-0.429	0.026
DLCO%	-0.676	<0.001

表 2 全肺 SUV_{max} 与炎症指标、血清 KL-6、HRCT 评分及肺功能之间的相关性分析

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
WBC	0.238	0.232
NEUT	0.209	0.296
hsCRP	0.161	0.433
LDH	-0.209	0.297
IL-6	-0.047	0.863
ESR	-0.066	0.754
FER	-0.081	0.719
KL-6	0.609	0.003
HRCT 评分	0.629	<0.001
TLC%	-0.488	0.019
FVC%	-0.462	0.015
FEV ₁ %	-0.261	0.188
DLCO%	-0.515	0.006

2.6 全肺 SUV_{max} 对 CTD-ILD 肺间质病变严重程度及活跃性的预测效应 使用贝叶斯线性回归,结果显示调整病程和 hsCRP 后,SUV_{max} 每增加 1 单位,HRCT 评分升高 $\beta=2.54$ (95% CI:1.45 ~ 3.64),贝叶斯因子 BF10=27.7,提示数据支持该效应存在的证据为强证据(表 3)。贝叶斯线性回归显示,调整病程和 hsCRP 后,SUV_{max} 每增加 1 单位,血清 KL-6 升高 $\beta=470.11$ (95% CI:234.55 ~ 705.68),贝叶斯因子 BF10=5.7,提示数据支持该效应存在的证据为中等证据(表 4)。

表 3 全肺 SUV_{max} 对 HRCT 半定量视觉评分的预测效应

变量	后验中位数(β)	95% 可信区间	BF10
全肺 SUV _{max}	2.54	1.45 ~ 3.64	27.7
病程	0.05	-0.02 ~ .03	0.15
hsCRP	-0.06	-0.24 ~ 0.11	0.17

表 4 全肺 SUV_{max} 对血清 KL-6 的预测效应

变量	后验中位数(β)	95% 可信区间	BF10
全肺 SUV _{max}	470.11	234.55 ~ 705.68	5.7
病程	-0.61	-6.15 ~ .92	0.17
hsCRP	12.82	-81.33 ~ 106.97	0.17

3 讨论

ILD 是 CTD 的常见并发症,严重影响患者的生活质量并增加其死亡率。目前主要依靠胸部 HRCT、肺功能来诊断及评估 CTD-ILD 患者的间质性病变程度,仍然缺少对 CTD-ILD 患者肺间质性病变程度及活动性的可视化评估的检查。既往已有研究表明 FAP 在活化的成纤维细胞中高度表达,这些成纤维细胞在 CTD-ILD 的肺纤维化过程中起着关键作用^[13]。放射性示踪剂,如 ⁶⁸Ga/¹⁸F 标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (fibroblast activation protein, FAPI),能够特异性靶向 FAP^[14]。已研究表明,FAPI 示踪剂在反应性过程、纤维化病变和炎症条件下表现出摄取增加^[15]。特别是基于 FAPI 的 PET/CT 示踪剂,如 ⁶⁸Ga-FAPI-46,已在小鼠模型中用于肺纤维化的非侵入性早期检测^[16]。整合素是一类跨膜糖蛋白,介导细胞间及细胞与细胞外基质间的黏附和信号转导^[17]。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartic acid, RGD) 能够靶向促纤维化细胞因子整合素受体 (整合素 $\alpha v\beta 3$)^[18, 19],因此成为成像和治疗以早期纤维化和新生血管化为特征的间质性肺病的有前景的药物。本研究应用的新型双靶点分子探针¹⁸F-FAPI-RGD 能够同时靶向 FAP 和整合素受体 (整合素 $\alpha v\beta 3$),对于识别

CTD-ILD 患者的肺部病灶具有良好的前景。

本研究发现在 27 例严格筛选的 CTD-ILD 患者中,所有患者全肺¹⁸F-FAPI-RGD 摄取均呈阳性($SUV_{max}=3.36$),提示该示踪剂对 CTD-ILD 纤维化/炎症活动具有高度敏感性。这一结果与既往研究报道的 FAPI 在肺纤维化中的靶向特性一致,可能归因于 FAPI 对 FAP 的特异性结合,而 RGD 的整合素靶向作用可能进一步增强对血管重塑的示踪能力^[20]。本研究结果显示全肺¹⁸F-FAPI-RGD 摄取强度与 HRCT 半定量视觉评分成中度正相关,且贝叶斯线性回归分析结果显示调整病程和 hsCRP 后, SUV_{max} 每增加 1 单位,HRCT 评分升高 $\beta=2.54$ (95% CI:1.45~3.64)。这一结果进一步佐证了先前 Röhrich 等对于⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 评估 CTD-ILD 患者肺部间质性病变的研究^[21]。且与 HRCT 相比,¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 的潜在好处可能是区分非活动性和活化的进行性纤维化^[21]。本研究结果进一步验证了¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 在评估 CTD-ILD 患者肺间质性病变程度方面的潜在价值,但需大样本验证。

KL-6 是与 ILD 的致病过程相关的一种重要的生物标志物,是由 II 型肺细胞的损伤后分泌的一种高分子量糖蛋白,1985 年由日本学者 Kono Yoo 首次发现,之后陆续多项研究表明血清 KL-6 在间质性肺病的诊断和疾病活动性评估中具有重要价值^[22-24]。本研究结果中 CTD-ILD 组血清 KL-6 水平与全肺 SUV_{max} 成强正相关,且使用贝叶斯线性回归分析,结果显示 SUV_{max} 每增加 1 单位,血清 KL-6 升高 $\beta=470.11$ (95% CI:234.55~705.68),进一步验证了之前杨鹏辉等人的研究结果^[25]。血清 KL-6 是目前反映 ILD 严重程度的最可靠的血清生物标志物^[26],其升高常反映肺间质重构活跃,而 FAPI-RGD 的摄取可能同时捕获成纤维细胞增殖与上皮-间质转化过程,这显示出了¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 在评估 CTD-ILD 患者间质性病变严重程度及活动方面的能力。

大多数间质性病变存在限制性通气功能障碍,表现为 TLC、功能残气量及残气容积降低,FVC 及 FEV_1 降低^[27]。DLCO 降低在 ILD 患者中很常见,ILD 患者 DLCO 下降的原因大多为肺泡毛细血管单位消失和通气血流比的失调,ILD 患者由于低血氧性血管收缩、并发血栓栓塞性疾病或合并肺高压,更容易出现 DLCO 降低^[28]。ILD 患者的肺功能随着肺间质纤维化病变的进展和肺的僵硬程度增加而下降^[29],有研究发现 ILD 患者肺间质病变与其肺功能 TLC%、 $FEV_1\%$ 、FVC%、DLCO% 之间呈负相

关^[30]。杨鹏辉等的一项研究表明免疫组化中 FAP 表达水平与 ILD 患者人肺活检切片上成纤维细胞病灶的丰度密切相关,FAPI 的总标准摄取值 (SUV_{total}) 与 ILD 患者肺功能下降显著相关^[25]。本研究发现全肺 SUV_{max} 与 DLCO% 的中度负相关提示代谢活性升高与气体交换功能受损密切相关,这与 HRCT 纤维化区域导致的弥散屏障破坏病理机制一致。全肺 SUV_{max} 与 TLC%、FVC% 呈弱负相关,可能反映纤维化晚期肺容积受限的异质性,或受限于小样本对细微差异的捕捉能力。本研究结果进一步验证了 Kastrati 等之前的研究^[31],进一步¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 在评估 CTD-ILD 患者肺间质性病变严重程度的能力。

本研究中,¹⁸F-FAPI-RGD 在 CTD-ILD 患者的肺部病变中展现出优异的成像效果,¹⁸F-FAPI-RGD 摄取增加可能反映了肺成纤维细胞的活化状态,全肺 SUV_{max} 与 CTD-ILD 患者肺部间质病变的严重程度与活性呈正相关,贝叶斯模型进一步支持其作为无创生物标志物的预测价值。本研究首次在 CTD-ILD 中探索双靶点探针的显像价值,同时评估纤维化和血管新生,为无创评估 ILD 活动性提供影像学生物标志物,辅助治疗决策。

本研究的局限性:单中心研究,样本量较小,样本量限制可能掩盖弱效应关联,且未纳入健康对照组,无法确定 FAPI 摄取的基线水平。希望未来能开展更大样本量的前瞻性队列研究,以进一步支持和补充本研究结果。

综上,本研究通过应用¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 成像技术,成功检测了 CTD-ILD 患者的肺部病变,并揭示了发现全肺 SUV_{max} 与 CTD-ILD 患者肺部间质病变的严重程度及活跃性的相关性。这些发现不仅为 CTD-ILD 的诊断提供了一种新的成像方法,也为该病的病理生理过程提供了新的见解。随着技术的不断进步和临床应用的深入,¹⁸F-FAPI-RGD PET/CT 有望成为 CTD-ILD 诊断和治疗评估的重要工具。

【参考文献】

- [1] Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. BMJ, 2016,352:h6819.
- [2] Jee AS, Sheehy R, Hopkins P, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand[J]. Respirology, 2021,26(1): 23-51.
- [3] Jeny F, Brillet PY, Kim YW, et al. The place of high-resolution computed tomography imaging in the investigation of interstitial lung

- disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019,13(1):79-94.
- [4] Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021,73(7):1108-1123.
- [5] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for primary sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017,69(1):35-45.
- [6] Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies[J]. *Lancet Neurol*,2018,17(9):816-828.
- [7] Volkmann ER, Andreasson K, Smith V. Systemic sclerosis[J]. *Lancet*, 2023,401(10373):304-318.
- [8] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an Update) and progressive pulmonary fibrosis in adults;an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022,205(9):e18-e47.
- [9] Li S, Liu S, Wang B, et al. Predictive value of chest CT scoring in COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study[J]. *Respir Med*, 2021,176:106271.
- [10] Bankier AA, MacMahon H, Colby T, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging[J]. *Radiology*, 2024,310(2):e232558.
- [11] El-Kalashy MM, Elbeltagy SA, Zahran ES, et al. Assessment of cardiopulmonary manifestations and its correlation with semi-quantitative scoring of high-resolution computed tomography in patients with autoimmune rheumatic diseases[J]. *BMC Pulm Med*, 2023,23(1):131.
- [12] Yeo J, Yoon SH, Kim JY, et al. Quantitative interstitial lung disease scores in idiopathic inflammatory myopathies: longitudinal changes and clinical implications[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023,62(11):3690-3699.
- [13] Wijnsbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases[J]. *Lancet*, 2022,400(10354):769-786.
- [14] Lindner T, Giesel FL, Kratochwil C, et al. Radioligands targeting fibroblast activation protein (FAP)[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(22):5744.
- [15] Chandekar KR, Prashanth A, Vinjamuri S, et al. FAPI PET/CT Imaging-an updated review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023,13(12):2018.
- [16] Rosenkrans ZT, Massey CF, Bernau K, et al. [(68) Ga] Ga-FAPI-46 PET for non-invasive detection of pulmonary fibrosis disease activity[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022,49(11):3705-3716.
- [17] Slack RJ, Macdonald S, Roper JA, et al. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022,21(1):60-78.
- [18] Schniering J, Benesova M, Brunner M, et al. Visualisation of interstitial lung disease by molecular imaging of integrin alphavbeta3 and somatostatin receptor 2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019,78(2):218-227.
- [19] Ezzo M, Spindler K, Wang JB, et al. Acute contact with profibrotic macrophages mechanically activates fibroblasts via alphavbeta3 integrin-mediated engagement of Piezo1[J]. *Sci Adv*, 2024,10(43):p4726.
- [20] Wang R, Jakobsson V, Wang J, et al. Dual targeting PET tracer [(68) Ga] Ga-FAPI-RGD in patients with lung neoplasms: a pilot exploratory study[J]. *Theranostics*, 2023,13(9):2979-2992.
- [21] Rohrich M, Leitz D, Glatting FM, et al. Fibroblast activation protein-specific PET/CT imaging in fibrotic interstitial lung diseases and lung cancer: A Translational Exploratory Study[J]. *J Nucl Med*, 2022,63(1):127-133.
- [22] He Q, Tang Y, Huang J, et al. The value of KL-6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease[J]. *Am J Transl Res*, 2021,13(8):9216-9223.
- [23] Lee JS, Lee EY, Ha YJ, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019,21(1):58.
- [24] Nishioka A, Tsunoda S, Abe T, et al. Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis[J]. *Mod Rheumatol*, 2019,29(5):814-820.
- [25] Yang P, Luo Q, Wang X, et al. Comprehensive analysis of fibroblast activation protein expression in interstitial lung diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023,207(2):160-172.
- [26] Zhang H, Chen L, Wu L, et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(16):e19493.
- [27] Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases[J]. *Respiration*, 2004,71(3):209-213.
- [28] Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003,168(5):531-537.
- [29] Oldham JM, Lee CT, Wu Z, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2022,59(6):2101396.
- [30] Zhang H, Li X, Zhang X, et al. Quantitative CT analysis of idiopathic pulmonary fibrosis and correlation with lung function study[J]. *BMC Pulm Med*, 2024,24(1):437.
- [31] Kastrati K, Nakuz TS, Kulterer OC, et al. FAPi PET/CT for assessment and visualisation of active myositis-related interstitial lung disease: a prospective observational pilot study[J]. *EclinicalMedicine*, 2024,72:102598.

(收稿日期:2025-01-04;修回日期:2025-04-10)

(本文编辑:林 贇)