

心肌纤维化：实验模型与临床评估之间的转化差距

华莲玉¹, 田承南^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院心脏大血管外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月14日

摘要

心肌纤维化是心血管疾病的共同病理终点, 然而相关机制的研究发现尚未充分转化为临床评估或治疗决策。本综述总结了从PubMed、Web of Science和Google Scholar检索到的有关心肌纤维化机制、实验模型、心脏磁共振、分子影像、循环生物标志物和抗纤维化治疗的研究。相关实验研究已经阐明了促纤维化信号、成纤维细胞活化、细胞外基质重塑以及疾病特异性纤维化表型, 然而, 常用实验模型在疾病背景、时间尺度、生物异质性和可逆性方面往往不完全等同于临床心肌纤维化。当前评估工具, 尤其是心脏磁共振和循环生物标志物, 主要估计结构负荷或全身性周转, 但在检测活跃纤维化重塑、通路特异性和具有治疗可操作性的窗口方面仍有限。分子影像和多模态计算方法可能有助于衔接结构、功能和生物学指标检测, 但需要终点层面的验证。整合生物学分层、临床相关模型选择、多模态终点验证和动态监测的闭环转化框架, 可能改善抗纤维化疗法的开发, 并促进对纤维化相关心血管疾病更精准的管理。

关键词

心肌纤维化, 转化心血管医学, 实验模型, 心脏磁共振, 分子影像, 循环生物标志物

Myocardial Fibrosis: The Translational Gap between Experimental Models and Clinical Assessment

Lianyu Hua¹, Chengnan Tian^{2*}

¹The First Clinical Medical School, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Cardiac and Great Vessel Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

*通讯作者。

文章引用: 华莲玉, 田承南. 心肌纤维化: 实验模型与临床评估之间的转化差距[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 943-957. DOI: 10.12677/acm.2026.1682869

Abstract

Myocardial fibrosis is a common pathological endpoint in cardiovascular diseases; however, mechanistic insights from basic research have yet to be fully translated into clinical assessment or therapeutic decision-making. This review synthesizes current literature retrieved from PubMed, Web of Science, and Google Scholar regarding the mechanisms of myocardial fibrosis, experimental models, cardiac magnetic resonance imaging, molecular imaging, circulating biomarkers, and anti-fibrotic therapies. Preclinical studies have elucidated profibrotic signaling, fibroblast activation, extracellular matrix remodeling, and disease-specific fibrotic phenotypes. Nevertheless, commonly used experimental models often fail to fully recapitulate the clinical context of human myocardial fibrosis in terms of disease background, temporal scale, biological heterogeneity, and reversibility. Current assessment tools—particularly cardiac magnetic resonance imaging and circulating biomarkers—primarily estimate structural burden or systemic turnover but remain limited in detecting active fibrotic remodeling, pathway specificity, and actionable therapeutic windows. Molecular imaging and multimodal computational approaches hold promise for bridging structural, functional, and biological metrics, yet require validation at the endpoint level. A closed-loop translational framework integrating biological stratification, clinically relevant model selection, multimodal endpoint validation, and dynamic monitoring may enhance the development of anti-fibrotic therapies and promote precision management of fibrosis-related cardiovascular diseases.

Keywords

Myocardial Fibrosis, Translational Cardiovascular Medicine, Experimental Models, Cardiac Magnetic Resonance, Molecular Imaging, Circulating Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌纤维化以细胞外基质(ECM)异常积聚、胶原过度交联和心肌僵硬度增加为特征,是多种心血管疾病的共同病理终点,包括高血压性心脏病、缺血性心肌病、扩张型心肌病以及射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)。由于心肌纤维化会导致舒张功能障碍和电生理异常,并与心源性猝死和因心力衰竭住院密切相关,因而为这一病理过程建立有效的评估框架,是实现心血管疾病精准管理的关键。

过去二十年中,基础科学研究阐明了驱动心肌纤维化的一系列分子机制。其中,TGF- β /Smad 信号轴目前被广泛视为驱动心肌纤维化的核心通路。与此同时,围绕 Wnt/ β -catenin 信号、细胞代谢转变、非编码 RNA 调控网络以及成纤维细胞显著异质性的研究,也进一步拓展了研究者对纤维化过程的理解[1][2]。实验模型也在不断进步,该领域已不再只依赖传统啮齿动物 MI 或 TAC 模型,而是开始使用 hiPSC 来源心脏类器官、微流控“纤维化芯片”平台以及可灌注工程心肌组织(EHT)。这些模型试图通过纳入细胞组成、机械信号和时空变化,更好地再现人类纤维化。

机制和模型方面的进展并未带来同样可靠的临床评估工具。目前,基于心脏磁共振(CMR)的指标常用于评估心肌纤维化,包括延迟钆增强(LGE)、T1 mapping 和细胞外容积分数(ECV)。然而,这些方法主

要反映 ECM 重塑的结构性后果, 因此区分持续进行的纤维化活动与既有瘢痕组织的能力有限[3]。相比之下, Galectin-3、III 型前胶原 N 端肽(PIIINP)和 miR-21 等循环标志物便于动态监测, 但器官特异性有限, 且易受肾功能、炎症和心外组织来源干扰[4][5]。更重要的是, 这些评估方法的验证常依赖急性、高强度、单一病因的动物模型, 而临床心肌纤维化更常由高血压、糖尿病和衰老等因素长期共同驱动。二者在时间尺度、细胞活化状态和可逆性窗口方面的差异, 构成了基础发现与临床应用之间的转化差距[6]。

本文对这一转化差距的根源进行批判性审视。分析聚焦于若干问题: 实验模型是否真正模拟了人类纤维化的病程? 现有评估技术能否捕捉关键致病节点? 生物标志物中的因果关联强度如何? 影像终点又能提供怎样的额外预后价值? 我们提出, 弥合这一脱节需要围绕机制、模型、测量和结局构建闭环验证框架。在该框架中, 将单细胞分辨率的细胞图谱、通过新型分子影像对活化成纤维细胞进行动态追踪, 以及人工智能驱动的多模态评估系统整合起来。这样的框架可能推动心肌纤维化研究超越机制描述, 进入临床转化的新阶段; 在这一阶段, 纤维化过程将变得可测量、可干预、可预测。本文提出的概念性闭环框架总结见图 1。

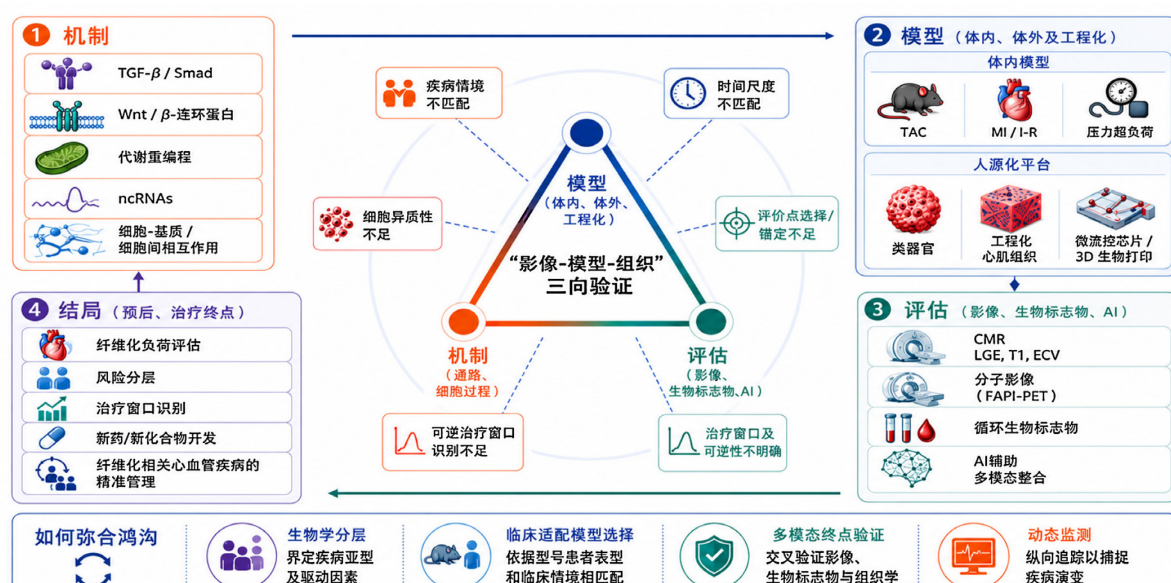


Figure 1. A closed-loop translational framework for myocardial fibrosis research

图 1. 心肌纤维化研究的闭环转化框架

该框架将促纤维化机制、实验模型、评估工具和临床结局相连接。中心的“影像 - 模型 - 组织”三角强调, 应在无创影像、模型选择和组织层面特征之间进行三向验证。关键转化差距包括时间尺度不匹配、细胞异质性不足、可逆治疗窗口识别有限以及终点偏移。

文献检索与筛选

本叙述性综述基于 PubMed、Web of Science 和 Google Scholar 的文献检索。检索词包括 “myocardial fibrosis” “cardiac fibrosis” “experimental models” “cardiac magnetic resonance” “T1 mapping” “extracellular volume” “late gadolinium enhancement” “molecular imaging” “fibroblast activation protein” “circulating biomarkers” 和 “antifibrotic therapy”。纳入考虑的文献包括与心肌纤维化机制、模型系统和临床评估相关的原始研究、临床研究、转化研究、方法学论文以及近期综述。优先纳入将机制发现与可测量的影像、生物标志物、组织学或临床终点相联系的研究。本综述并非系统综述或荟萃分析, 因此未进行正式的

PRISMA 筛选或定量合成。

2. 心肌纤维化的基本概念与病理机制

心肌纤维化并不只是损伤后的瘢痕沉积, 也是一种活跃且高度异质的病理重塑过程。成纤维细胞、心肌细胞、内皮细胞和免疫细胞均参与其中; 细胞外基质重塑以及不同的信号或代谢程序也参与该过程。这些因素相互作用, 增加心室僵硬、扰乱电活动并促进心力衰竭进展[6][7]。在转化研究中, 最相关的机制并不总是分子层面最复杂的机制, 而是满足若干条件的生物学过程: 在人类疾病或临床相关模型中具有可重复证据; 能够与影像发现或循环生物标志物相联系; 并具有潜在治疗价值[8][9]。基于此, 以下核心机制尤其具有转化相关性。

2.1. 以 TGF- β 为中心的促纤维化信号轴

TGF- β 信号仍是心肌纤维化的主要促纤维化通路, 可通过 Smad2/3 及 p38 MAPK 等非 Smad 通路促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化和 ECM 沉积[1][10][11]。但 TGF- β 同时参与组织修复和免疫调节, 这种双重作用限制了对其进行全身性直接阻断。因此, 研究逐渐转向更具细胞和通路选择性的下游节点。在转化层面, 该信号轴既可指导治疗靶点选择, 也可支持机制性生物标志物开发; 例如, 成纤维细胞相关的 Htra3-TGF- β -IGFBP7 轴提示了连接组织通路与可测量信号的可能路径[8]。

2.2. Wnt/ β -Catenin 通路及其协同作用

在正常成年心脏中, Wnt/ β -catenin 信号大多处于沉默状态, 但在损伤、压力超负荷或慢性炎症时可被重新激活。激活后, β -catenin 稳定并进入细胞核, 促进促纤维化基因转录、成纤维细胞活化和基质合成[12][13]。Wnt 信号还可与 TGF- β 等经典促纤维化通路形成协同网络, 两条通路同时激活时对肌成纤维细胞分化的促进作用更强[13][14]。这一协同作用在一定程度上解释了单靶点治疗反应有限的现象。由于 Wnt 信号也参与心肌细胞存活、血管生成和再生, 全身性阻断仍存在安全性顾虑。

2.3. 代谢重编程: 纤维化的重要驱动因素

越来越多证据表明, 代谢异常并非只是心肌纤维化的伴随现象, 而是其发生和进展的重要驱动因素。在病理条件下, 成纤维细胞活化依赖葡萄糖、脂质和线粒体代谢重塑, 部分代谢物本身还能作为促纤维化信号[15][16]。例如, 琥珀酸可通过 PKM2/HIF-1 α 等相关机制促进衰老相关心肌纤维化和舒张功能障碍[15]; FABP4 相关脂质代谢表型则提示不同代谢状态可能对应不同的纤维化生物学亚型[16]。这些发现具有潜在可测量性和可药物干预性, 但临床应用仍需与组织特异性影像或成纤维细胞来源信号联合验证。

2.4. 非编码 RNA: 调控因子与候选生物标志物

非编码 RNA (ncRNA) 主要包括 miRNA、lncRNA 和 circRNA, 可在转录后及表观遗传层面调控成纤维细胞活化、ECM 合成及促纤维化信号。心肌损伤后, miR-21 在成纤维细胞中升高, 而 miR-29 家族成员随纤维化进展而下降[17][18]。在 lncRNA 中, lncPostn 可通过 miR-199a 和 EP300 相关机制增强 periostin 表达, 提示其具有潜在治疗特异性[19]。然而, 多数 ncRNA 仍缺乏足够的体内和器官特异性, 因此其作为循环生物标志物的临床应用仍需与影像及组织样本共同验证。

2.5. 细胞 - 细胞与细胞 - 基质相互作用: 纤维化微环境的动态重塑

心肌纤维化并不只由成纤维细胞活动驱动, 而是在多细胞微环境的动态相互作用中发展[20][21]。受损心肌细胞通过外泌体释放促纤维化信号; 内皮细胞也可通过内皮 - 间质转化相关程序参与重塑。巨噬

细胞调节炎症和修复反应,从而引导成纤维细胞活化[21][22]。细胞外基质也不只是被动支架。当基质僵硬度升高时,机械转导信号增强,形成维持成纤维细胞活化的正反馈环[23]。这种多细胞视角对转化研究尤其重要。它提示,心肌纤维化评估不应局限于胶原负荷,还应纳入细胞活性、炎症背景和基质状态。单细胞组学、空间组学、细胞外囊泡分析和分子影像等新兴技术,由于更能反映纤维化的“活性成分”,未来可能比单纯结构指标更具临床价值。

3. 心肌纤维化实验模型：从病理模拟到评估工具验证平台

心肌纤维化实验模型的价值已不能仅以其是否能够诱导胶原沉积来判断。在 ECV 和 T1 mapping、LGE-CMR、FAPI-PET 以及循环生物标志物不断发展的背景下,真正的转化问题在于某一模型能否支持临床可测量终点的验证,并在临床前研究与临床应用之间建立可比的证据链[24]。因此,理想模型不仅应在病因、分布和重塑模式上接近目标疾病,还应产生能够被影像或循环标志物稳定捕捉的表型,并在干预后显示组织学、可测量终点和功能参数之间的一致变化。代表性实验模型与临床可测量终点之间的对应关系见表 1,基于研究重点的模型选择方案见图 2。

Table 1. Quick reference: experimental models vs. clinical endpoints

表 1. 实验模型与临床可测量终点对应的快速参考

终点(临床可测量)	主要反映的纤维化成分	参考模型(推荐/常用)	关键验证要点与注意事项
LGE (CMR)	局灶性替代瘢痕(以结构性/局部改变为主)	MI: LAD 结扎(永久性缺血)或 I-R (缺血 - 再灌注)	1) 验证其与 PSR/Masson 瘢痕范围和位置的一致性; 2) 对弥漫性或间质性改变不敏感; 3) 影像参数(如 TI 选择)和部分容积效应会影响边界勾画。
T1/ECV (CMR)	弥漫性间质胶原沉积,或水肿/炎症浸润(以结构性/弥漫性改变为主)	TAC(压力超负荷),持续 AngII 输注;相关共病模型	1) 验证其与胶原体积分数(CVF)的稳健一致性; 2) ECV 依赖 Hct,且 T1/ECV 易受水肿、炎症、浸润或微血管改变影响; 3) 不要将 ECV 增加直接等同于胶原确切增加。
CT-ECV	类似于 CMR-ECV,反映细胞外容积分数/细胞外间质扩张(以结构性/弥漫性改变为主)	压力超负荷/瓣膜病相关模型(优先选择大型动物)	1) 当无法进行 CMR 时,可作为合适替代方案; 2) 需明确说明辐射暴露与对比剂剂量之间的权衡; 3) 配对扫描时间、参考方案以及能谱/重建参数会影响可比性;跨中心和跨批次比较需进行协调统一。
FAPI-PET	成纤维细胞活化:主要反映表达 FAP 的活化成纤维细胞(以功能性/活动性改变为主)	早期或重度 MI 阶段(急性重塑),或 TAC 代偿/早期重塑阶段	1) 解释时需要组织锚点,如 FAP 免疫染色; 2) 它是活动性信号,并不完全等同于纤维化严重程度; 3) FAP 信号可能随炎症修复过程而变化。
循环 ECM 周转生物标志物	胶原/ECM 合成与降解动态(全身性指标;以功能性/动态改变为主)	长期重复采样模型(同一时间点同步影像至关重要)	1) 器官特异性有限,因此需要与影像关联; 2) 应明确说明肾功能不全和炎症的影响。

主要研究重点及其验证与转化平台。图示局灶性替代性纤维化、弥漫性间质性纤维化及活化成纤维细胞动态变化的适用模型、验证指标,以及药物筛选与机制验证的人源化转化平台。

3.1. 体内动物模型：从表型诱导到终点验证

尽管目前已有多种实验模型,体内动物模型仍不可替代,因为它们提供了当前可能获得的最完整、但也最复杂的整合性实验环境,可同时评估组织学纤维化、心脏功能和治疗反应之间的关系。压力超负荷模型、心肌梗死模型以及某些遗传模型均已用于将影像或分子读出与组织学纤维化进行验证[24]。



Figure 2. Alignment between research foci and experimental models/validation endpoints in myocardial fibrosis studies

图 2. 心肌纤维化中以研究重点驱动的实验模型与验证终点对应关系

这些模型最大的优势在于,可在同一系统内实现组织负荷、器官功能和干预效应之间的交叉验证。然而,其主要局限同样明显:多数模型建立于年轻动物,并依赖短期、高强度触发因素。这使其难以模拟患者中常见的、与多种疾病相关的长期低强度纤维化过程[25]。这种错配正是许多策略在临床前研究中效果良好、但进入临床试验后效果减弱甚至失败的重要原因之一。

3.1.1. 压力超负荷模型

压力超负荷模型,尤其是横主动脉缩窄(TAC),长期以来被视为研究弥漫性间质纤维化的经典平台,可在可控血流动力学应力下诱导心肌肥厚和胶原沉积,适于验证 T1 mapping、ECV 等间质纤维化终点[6] [26]。

然而, TAC 结局对缩窄程度高度敏感:重度缩窄易致快速失代偿,适于晚期重塑研究;轻度缩窄则保留较长代偿期,便于早期干预及影像、标志物的动态监测[6] [26]。其根本局限在于病理假设的单一性——TAC 仅模拟单一压力触发因素,而临床纤维化(如 HFpEF)常由高血压、衰老、肥胖及代谢应激等多因素共同驱动[5] [27]。故在研究新型生物标志物或影像指标的临床稳健性时,多重打击模型较单一压力超负荷模型更具解释力。

3.1.2. 心肌梗死与缺血 - 再灌注模型

左前降支结扎及缺血 - 再灌注(I/R)模型是构建替代性纤维化与局灶性瘢痕的核心在体系统[28] [29]。其优势在于形成边界清晰的局灶性病灶,实现影像学表现与组织学的空间匹配。此类模型中, LGE-CMR 在定位、梗死面积及透壁程度等方面与胶原染色高度吻合,已成为无创瘢痕定量的重要方法学基础[29]。

与永久结扎相比, I/R 模型更接近再灌注后的临床病理环境,除瘢痕外还包括水肿、微血管阻塞和炎症,因而适合评估复杂损伤背景下多参数影像的区分能力[28] [30]。然而,实验性梗死灶通常较临床病例更大、更规整且异质性较低,并常缺失慢性共病背景下的微血管缺血和弥漫性重塑。值得注意的是,结构性瘢痕与活跃修复存在时间分离, FAPI-PET 可在 LGE 稳定前捕捉梗死边缘区成纤维细胞活化的短暂

窗口, 因此更适合作为 LGE 的补充而非替代[31] [32]。

3.1.3. 干预研究：迈向以终点为驱动验证框架

动物干预研究若要具有真正的转化价值, 必须满足一个条件: 不应再停留在“胶原减少、射血分数改善”的旧逻辑中, 而应转向可重复、可测量并可与临床试验相连接的终点系统。这些终点包括反映弥漫性纤维化负荷的 ECV、反映瘢痕范围的 LGE、反映成纤维细胞活化的 FAPI 相关信号, 以及与 ECM 代谢有关的循环生物标志物[31] [32]。理想情况下, 干预后这些终点应与组织学和功能变化同步改善。

近年来, 部分研究已逐渐体现出这一思路。例如, 以 YAP/Hippo 为代表的修复策略已不再只关注功能恢复, 也开始重视瘢痕负荷等结构终点[33]。更具纤维化特异性的策略, 如靶向活化成纤维细胞的遗传操作或 FAP 靶向 CAR-T 治疗, 进一步强化了“细胞靶点结合”与“纤维化减轻”之间的因果链[34] [35]。针对 ECM 交联过程的干预也提示, 仅有组织学改善并不足够; 只有同时证明靶点参与和可测量终点改变时, 临床前发现才更具转化说服力[36]。

3.1.4. 为什么动物中“有效”的发现常难以转化为临床获益

许多在动物中显示抗纤维化效应的策略, 在进入人体研究后会表现出效果减弱、变异增大甚至完全失败。这不仅是实验方法或统计效能的问题, 而是反映了生物学模型与真实疾病之间更深层的错配[37] [38]。第一个问题是时间尺度。多数动物模型通过强刺激在数周内造成纤维化, 而患者中的纤维化常由反复低水平损伤在多年中缓慢形成。在慢性疾病中, ECM 交联增加、细胞状态稳定化以及微环境改变, 常使短期模型中的可逆性难以直接适用[39]。第二个问题是缺乏其他健康问题。临床纤维化常与衰老、肥胖、胰岛素抵抗和高血压并存。这些情况可改变成纤维细胞状态, 产生具有特定功能的成纤维细胞群, 并改变循环生物标志物的产生[16] [27]。第三个问题是物种差异。跨物种单细胞研究显示, 人类与小鼠在细胞组成、免疫-成纤维细胞相互作用和通路依赖性方面存在明显差异。因此, 在小鼠中有效的通路治疗未必能在人类心脏环境中重复[40] [41]。

这些局限并不意味着应放弃动物模型; 相反, 它们提示需要重新定义“好模型”的标准。其核心价值不再在于诱导疾病有多快或纤维化有多严重, 而在于能否预测临床可测量终点。因此, 未来模型验证应优先采用慢性、多重打击和纵向设计, 并要求影像、循环标志物、组织学及功能终点之间具有一致性。

3.2. 人源化体外与三维模型：机制验证与影像锚定

人源化体外模型包括 hiPSC 来源心脏类器官、工程心肌组织(EHT)、微流控芯片和三维生物打印构建物。它们可控制细胞组成、基质僵硬、氧供应、机械负荷及炎症背景, 并同步测量 ECM 沉积、收缩、电活动和钙信号, 因而适合检验特定微环境因素与纤维化表型之间的因果关系[9] [42]-[44]。其中, EHT 和类器官侧重连接纤维化与机械或电生理功能; 微流控芯片可建立缺氧、炎症和力学梯度, 适用于机制拆分、在线检测及抗纤维化药物筛选。

三维生物打印及血管化构建物能够控制细胞和基质的空间分布, 可模拟瘢痕区、边缘区及远隔区, 并用于验证影像信号与组织特征的空间对应关系[45] [46]。这些平台的共同局限包括心肌细胞成熟度不足、免疫和神经体液环境不完整、长期慢性重塑模拟有限以及跨平台标准化不足。因此, 它们更适合作为动物模型与临床研究之间的机制验证节点, 而非人体疾病的完整替代物[42] [44] [47]。

4. 当前评估方法及其局限

目前用于评估心肌纤维化的工具主要包括结构影像、分子影像、循环生物标志物和多模态计算整合。结构影像侧重纤维化负荷, 分子影像更接近细胞活动, 循环标志物便于重复采样, 而人工智能(AI)主要用

于整合多源信息。由于单一方法难以同时提供结构、生物学和预后信息，各工具应按研究问题进行组合，其主要优势、局限和用途见表 2。

Table 2. Assessment tools for myocardial fibrosis: advantages, limitations, and recommended combinations
表 2. 心肌纤维化主要评估工具的优势、局限与组合建议

技术/指标	检测重点	主要优势	主要局限	主要用途与组合建议
LGE (CMR)	局灶性瘢痕/替代性纤维化	空间定位清晰，预后证据较充分	对弥漫性纤维化不敏感；需钆对比剂；难区分新旧瘢痕	用于 MI 和心肌病风险分层；与 T1/ECV 联合，必要时加入 FAPI-PET 或体液标志物
T1 mapping/ECV(CMR)	弥漫性间质扩张和结构负荷	可定量并纵向追踪，对弥漫性改变敏感	受 Hct、水肿、炎症和浸润影响；ECV 需钆对比剂	用于瓣膜病、HFpEF 分层和疗效评价；与 LGE 及活动性终点联合
FAPI-PET	FAP 高表达的活化成纤维细胞	可能在结构改变前显示活动性和治疗窗口	可及性、成本和辐射受限；定量标准未统一；信号可受炎症修复影响	用于机制分层和动态监测；与 ECV/LGE 形成“活动性 + 结构”终点
循环 ECM 周转标志物	胶原/ECM 合成与降解动态	采样方便，可高频重复检测	器官特异性有限，受肾功能、炎症及心外组织来源影响	用于患者富集和病程监测；应与影像或组织锚点联合解释
多模态 AI	影像、体液与临床信息整合	可支持个体化分层和结局预测	依赖高质量数据；存在域偏移、混杂和可解释性问题	用于多模态风险或治疗反应评估；需多中心外部验证和生物学锚定

4.1. 心脏磁共振：评估结构负荷的临床锚点

心脏磁共振(CMR)是目前评估心肌纤维化最成熟的无创手段，但其不同序列的病理内涵各异。延迟钆增强(LGE)擅长识别局灶性替代纤维化，因在梗死模型中与组织学高度吻合，已成为瘢痕检测的“金标准”及重塑研究的常用终点[48][49]。然而，LGE 依赖异常与正常心肌的信号对比，对弥漫性间质纤维化敏感度低，在 HFpEF 或高血压心脏病等疾病中常呈假阴性[48]。

因此，T1 mapping 及细胞外容积(ECV)被引入以定量反映细胞外间隙扩张。在主动脉狭窄及肥厚型心肌病等疾病中，ECV 经活体验证与胶原负荷相关，且能在亚临床阶段识别纤维化，成为抗纤维化药物试验的重要替代终点[50]。但 ECV 解读需审慎：它受血细胞比容、肾功能及微血管通透性等非纤维化因素干扰，且无法区分新近活跃的基质沉积与陈旧稳定的瘢痕[51]。因此，ECV 下降未必代表成纤维细胞活性受抑，也可能仅反映血流动力学负荷改善后的继发改变。

CMR 的根本局限在于生物学特异性不足。现有 CMR 标志物多反映组织构成或结构变化，难以直接识别成纤维细胞活化状态，亦无法判定 TGF-β 或 Wnt 等特定促纤维化通路的激活情况[23][51]。综上，CMR 虽是量化结构负荷的基石工具，但仅凭其无法判定纤维化是否处于活动期、是否具可逆性或治疗是否靶向核心通路。这一局限凸显了开发能特异性示踪成纤维细胞活性(而非仅显示残留瘢痕)的新型影像技术的迫切性[52]。

4.2. 分子影像：提高对活动性的检测，但仍需终点层面的验证

相较于 CMR 侧重结构结局，分子影像旨在捕捉纤维化的动态生物学活性。其中，成纤维细胞活化蛋白(FAP)因在静息心肌低表达、而在活化成纤维细胞中显著上调，成为极具潜力的靶点[53]。基于此开发的 ⁶⁸Ga-FAPI PET 在心肌梗死及炎性损伤模型中显示出高摄取特征，其显像范围常超越 LGE 定义的瘢痕边界，提示其对梗死边缘区及活跃重塑灶具有更高灵敏度[52]。

该技术的最大优势在于时间分辨率。临床前及早期临床数据表明, FAPI 信号于损伤后早期修复阶段达峰并随后回落, 且可能对干预迅速响应, 从而识别静态结构影像难以捕捉的治疗窗口[54]。因此, FAPI-PET 并非取代 CMR, 而是为其补充“生物学活动性”这一关键维度。

然而, 该领域仍处于较早期的转化阶段。FAP 并非完全心脏特异, 也可见于癌相关成纤维细胞和部分炎症环境; 关于住院、死亡或治疗反应等硬临床结局的证据仍有限。目前多数研究聚焦急性心肌梗死, 虽已有 HFpEF 动物研究显示 FAPI-PET 信号与 FAP 阳性成纤维细胞及组织纤维化相对应[55], 但其在长期、多病共存患者中的时间模式和结局价值仍不清楚[54] [56]。因此, FAPI-PET 目前更适合用于发现纤维化活动和探索治疗窗口, 而尚不能作为常规治疗决策工具。

4.3. 循环生物标志物: 从易获得的相关性信号到机制导向探针

循环生物标志物具有可重复采样、侵入性低和成本相对较低等优势, 但其主要限制在于生物学含义并不特异。PIIINP、Galectin-3、ST2 和部分 MMP 相关分子更多反映 ECM 周转、炎症或组织应激, 且可能受到肾功能和心外组织来源的影响[5] [57]。因此, 它们可提供疾病背景和动态变化信息, 却很少能独立指向特定成纤维细胞状态或促纤维化通路。

鉴于这些限制, 近期研究逐渐转向具有更清晰机制方向性的候选生物标志物。miR-29 家族与胶原相关基因具有明确调控关系, 循环 miR-29 降低也与较高纤维化负荷相关, 尽管其解释仍可能受到溶血和肾功能等全身因素影响[18] [58]。外泌体货物中的 periostin/Postn 相关信号, 以及 FABP4 等与纤维化-代谢炎症耦合相关的分子更受关注, 因为它们更可能接近活化成纤维细胞程序或特定微环境状态[16] [19]。此外, 琥珀酸和 SUCNR1 相关代谢信号也可能有助于在特定病因背景下识别纤维化表型, 尤其是衰老相关重塑[15]。

即便如此, 真正的转化瓶颈仍未解决。多数候选循环指标尚未在足够接近慢性和多病共存临床背景的系统中得到验证, 也尚未持续证明可追踪干预诱导的致病性成纤维细胞活性变化。更重要的是, 目前没有单一循环生物标志物同时具备足够的器官特异性、动态反应性和临床预测价值, 能够独立指导抗纤维化治疗决策。基于此, 循环生物标志物更合适的定位是作为复合评估面板的组成部分, 而不是独立决策工具。

其未来价值将取决于三点。第一, 能否更好地界定其细胞来源。第二, 能否同时加强其与组织样本和影像测量之间的验证。第三, 能否在人类样三维系统或更相关的长期模型中建立稳定证据链。只有在此之后, 它们才能真正从风险相关标志物上升为基于机制的疾病活动性标志。该概念框架见图 3。

不同评估工具可捕捉纤维化进程中的不同阶段。FAPI-PET 可发现早期成纤维细胞活化; 血液标志物显示炎症和 ECM 周转; T1 和 ECV mapping 测量广泛胶原积聚; LGE 则识别已形成的局灶性瘢痕。这说明, 在心肌纤维化评估中, 终点选择应与疾病阶段相匹配。

4.4. 多模态整合与 AI 辅助评估: 重点不是更好的预测, 而是更好的整合

AI 在心肌纤维化研究中的主要价值, 是整合影像、生物标志物和临床资料, 而非直接测量纤维化生物学。具有转化意义的模型应采用具有明确生物学含义的输入, 如 LGE、ECV、FAPI 信号和 ECM 周转标志物, 回答患者分层、疾病进展或治疗反应等具体问题, 并接受外部验证及组织学或机制锚定[59]-[61]。早期研究提示, AI 可从常规 CMR 中提取细微功能特征, 并通过联合影像和循环标志物改善风险评估, 但这些结果目前仍主要反映关联, 不能替代直接生物学测量[60] [62]。

AI 在心肌纤维化研究中的应用首先受到数据异质性的限制。不同中心的 CMR 设备、T1 mapping 序列、造影剂采集时相, 以及 FAPI-PET 示踪剂和重建方法均可能存在差异; 循环生物标志物还会受到样本

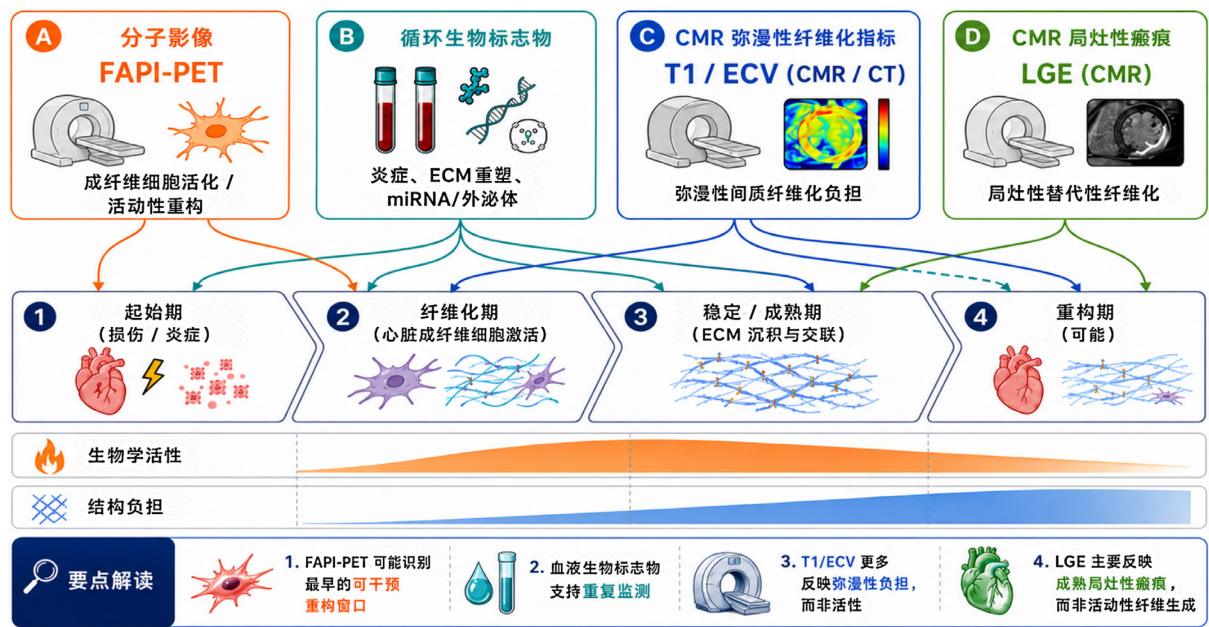


Figure 3. Temporal windows for multimodal assessment of myocardial fibrosis

图 3. 心肌纤维化多模态评估的时间窗口

处理和检测平台的影响。这些差异可能使模型学习到有关中心或设备特征, 而不是真实的纤维化特征。因此, 研究应尽量统一数据采集和质量控制流程, 完整记录关键技术参数, 并按照患者和研究中心划分训练集与验证集。数据标准化、缺失值处理和特征筛选应在训练数据中完成, 此外, 模型还需在独立数据中进行外部验证[63]。

肾功能、年龄、糖尿病、肥胖、全身炎症状态和药物治疗等因素, 都可能影响影像指标、生物标志物及临床结局。因此, 较高的预测准确性并不一定就说明模型真正识别了心肌纤维化。研究应预先考虑这些混杂因素, 并通过分层分析或敏感性分析检验模型的稳定性。模型解释也不能只依赖特征重要性或显著性图, 而应尽可能与 ECV、FAPI 摄取、组织学胶原体积分数及纵向治疗反应相互验证。除 AUC 外, 还应报告模型的校准度、亚组表现和外部验证结果。总体而言, AI 更适合作为多模态信息的辅助整合工具, 而不能替代影像、组织学和机制验证[64]。

5. 讨论: 弥合机制、模型与评估之间的脱节

上述讨论表明, 当前心肌纤维化研究的主要问题并不是缺乏可能的机制、模型或可测量信号, 而是这三部分尚未形成真正闭环。机制研究常常发现促纤维化通路, 但并未进一步明确哪些输出可在患者环境中实际测量。实验模型能够产生纤维化特征, 却并不总是检验真正对患者有意义的终点。评估工具即使能捕捉结构或生物学变化, 也常缺乏与疾病相关细胞状态和治疗选择之间的清晰联系[23] [24]。因此, 未来进展的主要目标不应是不断增加可能靶点, 而应建立一个可运行的转化框架, 将患者分组、终点测试和基于时间的治疗整合起来。

5.1. 基于病因和表型的分类: 从“泛纤维化”到精准富集

纤维化并非单一表型。心肌梗死后纤维化、HFpEF/代谢应激相关纤维化以及衰老或慢性炎症相关纤维化, 在细胞组成、ECM 结构、可逆性和驱动通路方面均存在差异[8] [15] [27]。因此, 患者分层应同时考虑病因、疾病相关细胞状态和可测量组织特征, 而不能只判断“有无纤维化”。这种分层可富集靶通

路真正活跃的患者, 并使影像、循环标志物和模型选择与目标亚型相匹配[24] [65]。

单细胞和空间组学进一步显示, 同一心脏内也可并存多种成纤维细胞状态[7] [66]。因此, 全身性标志物或平均 ECV 难以完整反映局部生物学差异。未来研究应围绕明确的临床亚型建立相应模型和终点组合, 使患者表型、治疗靶点与测量方法形成可追溯的“表型-靶点-测量”链条[61] [65]。

5.2. 标准化临床终点并获得监管认可: 从替代标志物到符合监管标准的证据链

第二个瓶颈是缺乏兼具可测量性、临床意义和监管可接受性的终点。LGE 对心肌梗死后局灶性瘢痕的证据最充分, 但不适于弥漫性纤维化; ECV 可定量反映细胞外空间扩张, 却仍受多中心标准化、生物学特异性和前瞻性结局证据不足的限制; FAPI-PET 及外泌体相关标志物更接近活动性, 但其重复性和临床结局价值尚未确立[50] [54] [67] [68]。

因此, 候选终点应依次建立三层证据链: 首先证明其与疾病相关成纤维细胞或 ECM 改变具有生物学联系; 其次在临床相关模型中验证其随病程和干预同步变化; 最后证明其在人群中能够预测结局或治疗反应[24] [68]。同时应预先界定使用情境(Context of Use, COU), 先将工具限定于特定疾病和阶段, 例如将活动性分子影像用于心肌梗死后的短期重塑评估, 再根据证据逐步扩展, 而非追求一种标志物适用于所有纤维化类型[68]。

5.3. 个体化动态监测与治疗窗口优化: 从静态诊断到轨迹引导干预

第三个关键是识别治疗窗口。心肌纤维化经历起始、进展和稳定等阶段, 同一干预在不同阶段可能产生不同结果: 早期抑制过度活化的成纤维细胞可能有益, 而晚期强行分解高度交联的稳定瘢痕可能无效甚至有害[23]。因此, 疗效不仅取决于靶点是否正确, 也取决于干预时该靶点是否仍具有可治疗性。

活动性影像、序贯循环标志物和结构影像的纵向变化, 可能比单次静态测量更能反映疾病轨迹; FAPI-PET 所示的短暂成纤维细胞活化窗口即为典型例子[31] [54] [56]。未来研究应前瞻性检验这些轨迹能否支持治疗升级、转换或降阶, 并通过适应性试验、人类样芯片和多病共存模型反向验证其是否代表仍可干预的生物学状态[24] [47]。动态监测的目标不是设定适用于所有患者的固定阈值, 而是识别与结构、功能及结局一致的可治疗窗口。

5.4. 闭环框架的实例化: HFpEF 伴弥漫性心肌纤维化

为说明上述框架的可操作性, 可以 HFpEF 伴弥漫性心肌纤维化作为假设性研究场景。首先, 在合并肥胖、高血压或代谢异常的 HFpEF 患者中, 可联合检测 PIIINP、Galectin-3 等循环标志物, 并结合 CMR 纤维化指标, 初步识别纤维化活动较高的亚组。考虑到循环指标可能受到肾功能、全身炎症及心外组织来源影响, 其主要作用应是患者富集和动态监测, 而非独立诊断心肌纤维化[5] [69]。

随后, 可根据目标患者的共病特征选择肥胖联合高血压的双重打击动物模型[27]。模型是否具有临床相关性, 不应仅依据胶原沉积程度判断, 还应考察其能否同时再现保留射血分数、舒张功能障碍、弥漫性间质纤维化以及与患者相似的循环标志物变化。由此, 模型选择将由目标临床亚型反向驱动, 而不是简单采用单一、高强度的纤维化刺激。

在终点验证中, 可纵向检测循环标志物、CMR-ECV 和 FAPI-PET, 并在终末阶段测量组织学胶原体积分数(CVF)及 FAP 或 periostin 表达。ECV 与 CVF 的关系主要用于验证结构性纤维化负荷[50], 而 FAPI-PET 与活化成纤维细胞标志物之间的关系则用于评价纤维化活动性[31] [32] [55]。若干预后体液、影像、组织学和功能终点呈现方向一致且时间上合理的变化, 即可形成“患者分层-模型选择-多模态测量-组织验证-临床再评价”的闭环证据链[24]。

6. 结论

心肌纤维化是由不同细胞状态、ECM 改变和疾病特异性程序共同驱动的动态过程。当前转化不足的主要原因, 不是缺少候选机制或评估工具, 而是患者表型、实验模型、可测量终点和治疗反应之间尚未形成闭环; 常用模型难以充分再现慢性、多病共存背景, 许多影像和循环指标也尚未与疾病相关细胞活动及临床获益建立稳定联系。

未来研究应从具体临床问题出发, 利用生物标志物和多模态影像进行患者分层, 选择能够模拟相应病因、共病谱和时间过程的实验模型, 并通过影像、体液、组织学和功能终点的纵向交叉验证识别治疗窗口。AI 可作为信息整合工具, 但不能替代数据标准化、外部验证和生物学锚定。该闭环框架有望提高抗纤维化研究的可重复性、终点可解释性和临床转化效率。

参考文献

- [1] Khalil, H., Kanisicak, O., Prasad, V., Correll, R.N., Fu, X., Schips, T., *et al.* (2017) Fibroblast-Specific TGF- β -Smad2/3 Signaling Underlies Cardiac Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 3770-3783. <https://doi.org/10.1172/jci94753>
- [2] Li, W., Lou, X., Zha, Y., Qin, Y., Zha, J., Hong, L., *et al.* (2023) Single-Cell RNA-Seq of Heart Reveals Intercellular Communication Drivers of Myocardial Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy. *eLife*, **12**, e80479. <https://doi.org/10.7554/elife.80479>
- [3] Yasuda, N., Kato, S., Horita, N., Sekii, R., Sawamura, S., Nagase, H., *et al.* (2025) Synthetic Extracellular Volume Fraction as an Imaging Biomarker of the Myocardial Interstitium without Blood Sampling: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **27**, Article 101889. <https://doi.org/10.1016/j.jocmr.2025.101889>
- [4] Osokina, A., Karetnikova, V., Polikutina, O., Ivanova, A., Gruzdeva, O., Dyleva, Y., *et al.* (2021) Prognostic Potential of Cardiac Structural and Functional Parameters and N-Terminal Propeptide of Type III Procollagen in Predicting Cardiac Fibrosis One Year after Myocardial Infarction with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Aging*, **13**, 194-203. <https://doi.org/10.18632/aging.202495>
- [5] Du, W., Piek, A., Schouten, E.M., de Kolk, C.W.A.V., Mueller, C., Mebazaa, A., *et al.* (2018) Plasma Levels of Heart Failure Biomarkers Are Primarily a Reflection of Extracardiac Production. *Theranostics*, **8**, 4155-4169. <https://doi.org/10.7150/thno.26055>
- [6] Bosch, L., de Haan, J.J., Bastemeijer, M., van der Burg, J., van der Worp, E., Wesseling, M., *et al.* (2021) The Transverse Aortic Constriction Heart Failure Animal Model: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Failure Reviews*, **26**, 1515-1524. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09960-w>
- [7] Litviňuková, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Worth, C.L., Lindberg, E.L., *et al.* (2020) Cells of the Adult Human Heart. *Nature*, **588**, 466-472. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2797-4>
- [8] Ko, T., Nomura, S., Yamada, S., Fujita, K., Fujita, T., Satoh, M., *et al.* (2022) Cardiac Fibroblasts Regulate the Development of Heart Failure via Htra3-TGF- β -IGFBP7 Axis. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3275. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30630-y>
- [9] Yang, P., Zhu, L., Wang, S., Gong, J., Selvaraj, J.N., Ye, L., *et al.* (2024) Engineered Model of Heart Tissue Repair for Exploring Fibrotic Processes and Therapeutic Interventions. *Nature Communications*, **15**, Article No. 7996. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52221-9>
- [10] Frangogiannis, N.G. (2022) Transforming Growth Factor- β in Myocardial Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 435-455. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00646-w>
- [11] Yoshida, S., Yoshida, T., Inukai, K., Kato, K., Yura, Y., Hattori, T., *et al.* (2024) Protein Kinase N Promotes Cardiac Fibrosis in Heart Failure by Fibroblast-to-Myofibroblast Conversion. *Nature Communications*, **15**, Article No. 7638. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52068-0>
- [12] Li, T., Xiong, X., Wang, Y., Li, Y., Liu, Y., Zhang, M., *et al.* (2023) Neuroepithelial Cell-Transforming 1 Promotes Cardiac Fibrosis via the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *iScience*, **26**, Article 107888. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107888>
- [13] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Wnt/ β -Catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>

- [14] Działo, E., Rudnik, M., Koning, R., Czepiel, M., Tkacz, K., Baj-Krzyworzeka, M., *et al.* (2019) Wnt3a and Wnt5a Transported by Exosomes Activate WNT Signaling Pathways in Human Cardiac Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1436. <https://doi.org/10.3390/ijms20061436>
- [15] Wang, Z., Zhang, Z., Ping, Z., Yang, S., Li, Y., Jiang, T., *et al.* (2026) Succinate-Driven PKM2 Succinylation and Dimerization Accelerates Age-Associated Cardiac Fibrosis. *Communications Biology*, **9**, Article No. 633. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-09337-5>
- [16] Du, L., Wang, X., Guo, Y., Tao, T., Wu, H., Xu, X., *et al.* (2024) Altered Lipid Metabolism Promoting Cardiac Fibrosis Is Mediated by CD34⁺ Cell-Derived FABP4⁺ Fibroblasts. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 1869-1886. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01309-9>
- [17] Li, Q., Yao, Y., Shi, S., Zhou, M., Zhou, Y., Wang, M., *et al.* (2019) Inhibition of miR-21 Alleviated Cardiac Perivascular Fibrosis via Repressing EndMT in T1DM. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 910-920. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14800>
- [18] Zhang, X., McLendon, J.M., Peck, B.D., Chen, B., Song, L. and Boudreau, R.L. (2023) Modulation of miR-29 Influences Myocardial Compliance Likely through Coordinated Regulation of Calcium Handling and Extracellular Matrix. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **34**, Article 102081. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.102081>
- [19] Tao, L., Qin, Z., Lin, L., Guo, H., Liang, Z., Wang, T., *et al.* (2024) Long Noncoding RNA LncPostn Links TGF- β and P53 Signaling Pathways to Transcriptional Regulation of Cardiac Fibrosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **326**, C457-C472. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00515.2023>
- [20] Ghazal, R., Wang, M., Liu, D., Tschumperlin, D.J. and Pereira, N.L. (2025) Cardiac Fibrosis in the Multi-Omics Era: Implications for Heart Failure. *Circulation Research*, **136**, 773-802. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.325402>
- [21] Hohn, J., Tan, W., Carver, A., Barrett, H. and Carver, W. (2021) Roles of Exosomes in Cardiac Fibroblast Activation and Fibrosis. *Cells*, **10**, Article 2933. <https://doi.org/10.3390/cells10112933>
- [22] Piera-Velazquez, S. and Jimenez, S.A. (2019) Endothelial to Mesenchymal Transition: Role in Physiology and in the Pathogenesis of Human Diseases. *Physiological Reviews*, **99**, 1281-1324. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2018>
- [23] Frangogiannis, N.G. (2021) Cardiac Fibrosis. *Cardiovascular Research*, **117**, 1450-1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
- [24] Wang, Y., Wang, M., Samuel, C.S. and Widdop, R.E. (2022) Preclinical Rodent Models of Cardiac Fibrosis. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 882-899. <https://doi.org/10.1111/bph.15450>
- [25] Webber, M., Jackson, S.P., Moon, J.C. and Captur, G. (2020) Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials. *Cardiology and Therapy*, **9**, 363-376. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00199-y>
- [26] Wang, X., Zhu, X., Shi, L., Wang, J., Xu, Q., Yu, B., *et al.* (2023) A Time-Series Minimally Invasive Transverse Aortic Constriction Mouse Model for Pressure Overload-Induced Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1110032. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1110032>
- [27] Berger, J.H., Shi, Y., Matsuura, T.R., Batmanov, K., Chen, X., Tam, K., *et al.* (2025) Two-Hit Mouse Model of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Combining Diet-Induced Obesity and Renin-Mediated Hypertension. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 422. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84515-9>
- [28] Lindsey, M.L., Brunt, K.R., Kirk, J.A., Kleinbongard, P., Calvert, J.W., de Castro Brás, L.E., *et al.* (2021) Guidelines for *in Vivo* Mouse Models of Myocardial Infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **321**, H1056-H1073. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00459.2021>
- [29] Nies, H.M.J.M., Gommers, S., Bijvoet, G.P., Heckman, L.I.B., Prinzen, F.W., Vogel, G., *et al.* (2022) Histopathological Validation of Semi-Automated Myocardial Scar Quantification Techniques for Dark-Blood Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, **24**, 364-372. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac107>
- [30] Muser, D., Chahal, A.A., Selvanayagam, J.B. and Nucifora, G. (2024) Clinical Applications of Cardiac Magnetic Resonance Parametric Mapping. *Diagnostics*, **14**, Article 1816. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161816>
- [31] Kupusovic, J., Kessler, L., Kazek, S., Chodyla, M.K., Umutlu, L., Zarrad, F., *et al.* (2024) Delayed ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET/MR Imaging Confirms Ongoing Fibroblast Activation in Patients after Acute Myocardial Infarction. *IJC Heart & Vascular*, **50**, Article 101340. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101340>
- [32] Zhang, M., Quan, W., Zhu, T., Feng, S., Huang, X., Meng, H., *et al.* (2023) [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in Patients with Acute Myocardial Infarction: Potential Role of Predicting Left Ventricular Remodeling. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **50**, 839-848. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06015-0>
- [33] Meng, F., Steimle, J.D., Straight, E., Li, R.G., Morikawa, Y., Iqbal, Z., *et al.* (2025) Gene Therapy Cm-Yapon Protects the Mouse Heart from Myocardial Infarction. *Nature Cardiovascular Research*, **4**, 1616-1626. <https://doi.org/10.1038/s44161-025-00744-9>

- [34] Aghajanian, H., Kimura, T., Rurik, J.G., Hancock, A.S., Leibowitz, M.S., Li, L., *et al.* (2019) Targeting Cardiac Fibrosis with Engineered T Cells. *Nature*, **573**, 430-433. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1546-z>
- [35] Nakano, K., Sadahiro, T., Fujita, R., Isomi, M., Abe, Y., Yamada, Y., *et al.* (2024) Development of Adeno-Associated Viral Vectors Targeting Cardiac Fibroblasts for Efficient *in Vivo* Cardiac Reprogramming. *Stem Cell Reports*, **19**, 1389-1398. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2024.08.002>
- [36] Perryman, L., Findlay, A., Baskar, J., Charlton, B., Foot, J., Hamilton, R., *et al.* (2025) The Small Molecule LOXL2 Inhibitor SNT-5382 Reduces Cardiac Fibrosis and Achieves Strong Clinical Target Engagement. *Scientific Reports*, **15**, Article 22653. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-06312-2>
- [37] Martin, T.P., MacDonald, E.A., Elbassioni, A.A.M., O'Toole, D., Zaeri, A.A.I., Nicklin, S.A., *et al.* (2022) Preclinical Models of Myocardial Infarction: From Mechanism to Translation. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 770-791. <https://doi.org/10.1111/bph.15595>
- [38] Shin, H.S., Shin, H.H. and Shudo, Y. (2021) Current Status and Limitations of Myocardial Infarction Large Animal Models in Cardiovascular Translational Research. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, Article ID: 673683. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.673683>
- [39] Weil, B.R., Graser, L., Rasam, S., Zimmer, H., Konecny, F., Techiryan, G., *et al.* (2025) Persistent Fibrosis and Left Ventricular Chamber Stiffening Despite Cessation of Repetitive Pressure Overload in Swine. *JACC: Basic to Translational Science*, **10**, 844-859. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2025.02.009>
- [40] Balachandran, S., Pozojevic, J., Sreenivasan, V.K.A. and Spielmann, M. (2023) Comparative Single-Cell Analysis of the Adult Heart and Coronary Vasculature. *Mammalian Genome*, **34**, 276-284. <https://doi.org/10.1007/s00335-022-09968-7>
- [41] Van Linthout, S., Matz, I., González, A. and Davis, J. (2025) Cardiac Fibroblasts in Myocardial Injury and Heart Failure. *European Heart Journal*, **47**, 2271-2285. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf902>
- [42] Min, S., Kim, S., Sim, W., Choi, Y.S., Joo, H., Park, J., *et al.* (2024) Versatile Human Cardiac Tissues Engineered with Perfusable Heart Extracellular Microenvironment for Biomedical Applications. *Nature Communications*, **15**, Article No. 2564. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46928-y>
- [43] Shang, Y., Xu, D., Sun, L., Zhao, Y. and Sun, L. (2024) A Biomimetic Optical Cardiac Fibrosis-on-a-Chip for High-Throughput Anti-Fibrotic Drug Screening. *Research*, **7**, Article No. 0471. <https://doi.org/10.34133/research.0471>
- [44] Rexius-Hall, M.L., Khalil, N.N., Escopete, S.S., Li, X., Hu, J., Yuan, H., *et al.* (2022) A Myocardial Infarct Border-Zone-on-a-Chip Demonstrates Distinct Regulation of Cardiac Tissue Function by an Oxygen Gradient. *Science Advances*, **8**, eabn7097. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn7097>
- [45] Basara, G., Celebi, L.E., Ronan, G., Discua Santos, V. and Zorlutuna, P. (2024) 3D Bioprinted Aged Human Post-Infarct Myocardium Tissue Model. *Health Science Reports*, **7**, e1945. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1945>
- [46] Li, H., Shadrin, I., Helfer, A., *et al.* (2024) *In Vitro* Vascularization Improves *in Vivo* Functionality of Human Engineered Cardiac Tissues. *Acta Biomaterialia*, **211**, 61-73.
- [47] Mastikhina, O., Moon, B., Williams, K., Hatkar, R., Gustafson, D., Mourad, O., *et al.* (2020) Human Cardiac Fibrosis-on-a-Chip Model Recapitulates Disease Hallmarks and Can Serve as a Platform for Drug Testing. *Biomaterials*, **233**, Article 119741. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119741>
- [48] Backhaus, S.J., Lange, T., Beuthner, B.E., Topci, R., Wang, X., Kowallick, J.T., *et al.* (2020) Real-Time Cardiovascular Magnetic Resonance T1 and Extracellular Volume Fraction Mapping for Tissue Characterisation in Aortic Stenosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **22**, Article 46. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00632-0>
- [49] Meier, C., Eisenblätter, M. and Gielen, S. (2024) Myocardial Late Gadolinium Enhancement (LGE) in Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR)—An Important Risk Marker for Cardiac Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **11**, Article 40. <https://doi.org/10.3390/jcdd11020040>
- [50] Bakermans, A.J., Kouwenhoven, M., de Vos, J., de Vries, D.K., Reckman, Y.J., Farag, E.S., *et al.* (2023) A Comparison of Myocardial Magnetic Resonance Extracellular Volume Mapping at 3 T against Histology of Tissue Collagen in Severe Aortic Valve Stenosis and Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, **36**, 701-709. <https://doi.org/10.1007/s10334-023-01070-6>
- [51] Messroghli, D.R., Moon, J.C., Ferreira, V.M., Grosse-Wortmann, L., He, T., Kellman, P., *et al.* (2017) Clinical Recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and Extracellular Volume: A Consensus Statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **19**, Article 75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
- [52] Barton, A.K., Craig, N.J., Loganath, K., Joshi, S., Tsampasian, V., Mahendran, M., *et al.* (2025) Myocardial Fibroblast Activation after Acute Myocardial Infarction: A Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance study. *Journal of the American College of Cardiology*, **85**, 578-591. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.103>

- [53] Zhao, Y., Su, X., Xiang, B., Zhang, S. and Zhou, X. (2025) Application of ^{68}Ga - and ^{177}Lu -Labeled FAP Inhibitor in Evaluation and Treatment of Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction. *MedComm*, **6**, e70198. <https://doi.org/10.1002/mco2.70198>
- [54] Wang, L., Huang, S., Shan, F., Lou, J. and Liu, X. (2025) Recent Implications of FAPI PET in Cardiac Diseases. *VIEW*, **6**, Article 20250110. <https://doi.org/10.1002/viw.20250110>
- [55] Sun, F., Wang, C., Feng, H., Yu, F., Zhang, X., Zhang, P., *et al.* (2023) Visualization of Activated Fibroblasts in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with [^{18}F]AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT Imaging. *Molecular Pharmaceutics*, **20**, 2634-2641. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00075>
- [56] Foussier, C., Barral, P.A., Jerosh-Herold, M., Gariboldi, V., Rapacchi, S., Gallon, A., *et al.* (2021) Quantification of Diffuse Myocardial Fibrosis Using CMR Extracellular Volume Fraction and Serum Biomarkers of Collagen Turnover with Histologic Quantification as Standard of Reference. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **102**, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.07.005>
- [57] Rajah, M.R., Marais, E., Maarman, G.J., Doubell, E., Doubell, A.F. and Herbst, P.G. (2025) Utility of Serum Biomarkers of Myocardial Fibrosis in High-Gradient Severe Aortic Stenosis: An Explorative Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging-Based Study. *Diagnostics*, **15**, Article 1143. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15091143>
- [58] Muendlein, A., Geiger, K., Leihner, A., Saely, C.H., Fraunberger, P. and Drexel, H. (2020) Evaluation of the Associations between Circulating Micrornas and Kidney Function in Coronary Angiography Patients. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **318**, F315-F321. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00429.2019>
- [59] Duffy, G., Clarke, S.L., Christensen, M., He, B., Yuan, N., Cheng, S., *et al.* (2022) Confounders Mediate AI Prediction of Demographics in Medical Imaging. *npj Digital Medicine*, **5**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00720-8>
- [60] Koehler, S., Kuhm, J., Huffaker, T., Young, D., Tandon, A., André, F., *et al.* (2025) Deep Learning-Based Aligned Strain from Cine Cardiac MRI for Detection of Fibrotic Myocardial Tissue in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Radiology: Artificial Intelligence*, **7**, e240303. <https://doi.org/10.1148/ryai.240303>
- [61] Nakamori, S., Amyar, A., Fahmy, A.S., Ngo, L.H., Ishida, M., Nakamura, S., *et al.* (2024) Cardiovascular Magnetic Resonance Radiomics to Identify Components of the Extracellular Matrix in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, **150**, 7-18. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.067107>
- [62] Raafs, A.G., Verdonchot, J.A.J., Henkens, M.T.H.M., Adriaans, B.P., Wang, P., Derks, K., *et al.* (2021) The Combination of Carboxy-Terminal Propeptide of Procollagen Type I Blood Levels and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac Magnetic Resonance Provides Additional Prognostic Information in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy—A Multilevel Assessment of Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 933-944. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2201>
- [63] Tejani, A.S., Klontzas, M.E., Gatti, A.A., *et al.* (2024) Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM): 2024 Update. *Radiology: Artificial Intelligence*, **6**, e240300.
- [64] Collins, G.S., Moons, K.G.M., Dhiman, P., *et al.* (2024) TRIPOD+AI Statement: Updated Guidance for Reporting Clinical Prediction Models That Use Regression or Machine Learning Methods. *BMJ*, **385**, e078378.
- [65] Lewis, G.A., Dodd, S., Clayton, D., Bedson, E., Eccleson, H., Schelbert, E.B., *et al.* (2021) Pirfenidone in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Phase 2 Trial. *Nature Medicine*, **27**, 1477-1482. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01452-0>
- [66] Kuppe, C., Ramirez Flores, R.O., Li, Z., Hayat, S., Levinson, R.T., Liao, X., *et al.* (2022) Spatial Multi-Omic Map of Human Myocardial Infarction. *Nature*, **608**, 766-777. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05060-x>
- [67] Benz, D.C., Gräni, C., Antiochos, P., Heydari, B., Gissler, M.C., Ge, Y., *et al.* (2023) Cardiac Magnetic Resonance Biomarkers as Surrogate Endpoints in Cardiovascular Trials for Myocardial Diseases. *European Heart Journal*, **44**, 4738-4747. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad510>
- [68] Varasteh, Z., Mohanta, S., Robu, S., Braeuer, M., Li, Y., Omidvari, N., *et al.* (2019) Molecular Imaging of Fibroblast Activity after Myocardial Infarction Using a ^{68}Ga -Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, Fapi-04. *Journal of Nuclear Medicine*, **60**, 1743-1749. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226993>
- [69] Siggins, C., Pan, J.A., Löffler, A.I., Yang, Y., Shaw, P.W., Balfour, P.C., *et al.* (2024) Cardiometabolic Biomarker Patterns Associated with Cardiac MRI Defined Fibrosis and Microvascular Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **11**, Article ID: 1334226. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1334226>