



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.003

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.003

· 综述与讲座 ·

# 靶向趋化因子受体 4 分子成像在原发性醛固酮增多症中的研究进展

肖遥 蒋铁建

**[摘要]** 原发性醛固酮增多症(PA)是继发性高血压的主要病因,其中单侧肾上腺病变患者可能通过肾上腺切除术获得治愈。精准定位醛固酮过量分泌来源对治疗方案的选择具有决定性意义。近年来,靶向趋化因子受体 4(CXCR4)的分子成像技术展现出重要潜力,其在 PA 功能定位和亚型鉴别方面均取得显著进展,有望为疾病精准分型和个体化治疗提供新策略。本文系统综述了靶向 CXCR4 分子成像在 PA 诊疗中的最新研究进展。

**[关键词]** 原发性醛固酮增多症; 趋化因子受体 4; 正电子发射计算机断层显像

**[中图分类号]** R586.24 **[文献标识码]** A

原发性醛固酮增多症(PA)是内分泌性高血压最常见的病因,其特征为肾上腺皮质自主性醛固酮分泌

基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心临床研究基金资助项目(2022LNJJ18);湖南省卫生健康委员会科技项目配套-重大科研专项资助项目(Z2023056)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院内分泌科

通讯作者:蒋铁建,E-mail:jiangtj@csu.edu.cn

增多,伴肾素-血管紧张素系统抑制,导致钠潴留和钾排泄增多,临床主要表现为难治性高血压伴或不伴低血钾。值得注意的是,低血钾并非诊断 PA 的必要条件。随着高血压患者中血浆醛固酮/肾素活性比值(ARR)筛查的普及,流行病学调查显示约 5%~10% 的高血压患者存在 PA<sup>[1-2]</sup>。

根据病因学差异,PA 目前可分为 6 种亚型:醛固

在临床上,部分患者由于基线肾素水平受到显著抑制,或因合并其他疾病而使用肾素抑制药物,在治疗结局评估时,其肾素水平可能无法达到预期阈值,这些患者通常会被归类为部分生化达标。然而,这种治疗反应在临床上仍具有重要意义。既往研究已提出了与改善预后相关的肾素值范围(血浆肾素活性  $0.6 \sim 1.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  或直接肾素水平  $8.2 \sim 13.5 \text{ mU/L}$ )<sup>[7]</sup>。因此,临床医生应当意识到,即使患者的肾素水平未能超过相对主观的 PAMO 阈值,其升高趋势仍可能符合治疗的生理目标,特别是在存在剂量限制因素(如低血压、高钾血症或不良反应)的情况下。

所以,临床医生应根据患者的具体情况灵活评估治疗效果,而不是机械地应用固定的标准。

## 五、总结

共识首次对临床上 PA 靶向药物治疗结局评估提出了标准化的框架,有助于规范临床实践,提高患者管理水平。在日常临床工作中,内分泌科医生应当充分理解这些标准,将其合理、灵活地融入到临床实践中。

综合考虑患者的个体特征、合并症、治疗反应及药物耐受性等多种因素,制定出最适合患者的治疗策略,而不仅仅是依据结局分类标准来判断治疗效果。

## 参 考 文 献

- [1] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19):e127-e248.
- [2] Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, et al. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage[J]. Hypertension, 2022, 79(9):1899-1911.
- [3] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(1):51-59.
- [4] Gkaniatsa E, Zverkova Sandström T, Rosengren A, et al. Mortality in Patients With Primary Aldosteronism: A Swedish Nationwide Study[J]. Hypertension, 2023, 80(12):2601-2610.
- [5] Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(9):689-699.
- [6] Stergiou G S, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement [J]. J Hypertens, 2021, 39(7):1293-1302.
- [7] Hundemer GL, Leung AA, Kline GA, et al. Biomarkers to Guide Medical Therapy in Primary Aldosteronism[J]. Endocr Rev, 2024, 45(1):69-94.

(收稿日期:2025-05-25)

(本文编辑:李丹青)

酮瘤 (APA)、特发性醛固酮增多症 (IHA)、原发性肾上腺皮质增生 (PAH)、家族性醛固酮增多症 (FH)、分泌醛固酮的肾上腺皮质癌 (ACC) 及异位醛固酮分泌瘤。然而,临床诊疗中更关注功能病变的解剖定位和进行单、双侧分型。单侧原醛症 (UPA),包括 APA、PAH 及 ACC,主要通过肾上腺切除术治疗,并有可能得到治愈。而双侧 PA (BPA),主要为 IHA,则主要通过盐皮质激素受体拮抗剂等药物治疗。现行的分型诊断方法主要依赖于肾上腺静脉采血 (AVS) 和肾上腺 CT 成像,但两者均存在显著局限性:AVS 仅能判断醛固酮分泌的优势侧,无法排除对侧潜在的功能性病变;而 CT 虽可识别肾上腺形态学异常,却不能区分功能性腺瘤与临床常见的无功能偶发瘤<sup>[3-4]</sup>。

靶向分子成像技术为 PA 的精准分型提供新的解决方案,早在上世纪 90 年代,即提出<sup>11</sup>C 标记的美托咪酯 (<sup>11</sup>C-Metomidate,一种依托咪酯类似物)能特异性结合肾上腺皮质细胞中的 11 $\beta$ -羟化酶 (CYP11B1) 和醛固酮合成酶 (CYP11B2)<sup>[5-6]</sup>。通过使用地塞米松预处理抑制正常肾上腺皮质 CYP11B1 表达,可使功能性肾上腺皮质肿瘤在 PET/CT 中呈现特征性高摄取<sup>[7-8]</sup>。近年来,研究发现趋化因子受体 4 (CXCR4) 在醛固酮瘤中的表达显著高于无功能腺瘤<sup>[9]</sup>,这为开发新型靶向分子探针提供理论依据。本综述将系统阐述 CXCR4 在肾上腺皮质肿瘤中的病理生理作用,并着重探讨靶向 CXCR4 分子成像技术在 PA 诊疗中的临床价值及最新研究进展。

## 一、CXCR4 的在肾上腺肿瘤中的作用

CXCR4 是一种 G 蛋白偶联受体,由 352 个氨基酸组成,具有 7 个跨膜结构域、典型的细胞外 N 端和细胞内 C 端拓扑结构。CXCR4 在多种生理和病理过程中发挥调控作用,其广泛表达于淋巴细胞、内皮细胞、造血干细胞、基质成纤维细胞和肿瘤细胞等多种细胞类型<sup>[10]</sup>。CXCR4 的主要功能是通过与其配体 CXCL12 [基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)] 结合,调控细胞迁移、增殖和存活。在免疫系统中,CXCR4-CXCL12 轴介导 T 细胞、B 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞的趋化迁移,并在造血干细胞的骨髓归巢中发挥关键作用<sup>[11-12]</sup>。此外,CXCR4 在多种恶性肿瘤 (如乳腺癌、肺癌、胰腺癌) 中异常表达,通过调控肿瘤微环境、影响肿瘤血管生成等机制,与肿瘤侵袭、转移及不良预后密切相关<sup>[13-16]</sup>。近年来,针对 CXCR4 的靶向治疗策略在肿瘤领域也取得显著进展,其特异性受体拮抗剂 Plerixafor 和 Mavorixafor 等小分子化合物在临床试验中展现出良好的抗肿瘤潜力<sup>[17-18]</sup>。

Heinze 等<sup>[9]</sup>于 2018 年首次系统评估了趋化因子受体在肾上腺皮质腺瘤中的表达谱,发现在 APA 组织中,CXCR4 呈现显著高表达,且与 CYP11B2 的表达呈正相关 ( $r = 0.42, P < 0.01$ )。值得注意的是,71% 的 APA 患者表现为 CXCR4 强阳性,而仅 4% 的无功能腺瘤 (NFA) 患者呈 CXCR4 强阳性,这一差异提示靶向 CXCR4 分子成像在区分 APA 和 NFA 的应用潜力。此外,研究还发现 26% 的皮质醇分泌腺瘤 (CPA) 和 39% 的 APA 瘤旁组织也显示 CXCR4 高表达<sup>[9]</sup>,提示 CXCR4 可能参与多种肾上腺肿瘤的发病机制。关于 CXCR4 在 APA 中的作用机制尚未完全阐明,但值得注意的是,KCNJ5 基因突变型 APA 中 CXCR4 高表达的患者比例 (48.2%) 高于非 KCNJ5 基因突变型 (28.0%)。

CPA 中 CXCR4 表达则呈现独特特征,Kitawaki 等<sup>[19]</sup>研究发现,CPA 中 CXCL12,即 CXCR4 配体的免疫组化阳性区域显著高于 APA,且特异性富集于瘤内血管。进一步实验发现 CXCR4 阳性淋巴细胞占 CPA 肿瘤浸润细胞的近 40%,提示 CPA 中的 CXCR4 表达可能部分反映 CPA 免疫微环境的特异性改变。

CXCR4 同样在 ACC 呈中高表达,Chifu 等<sup>[20]</sup>研究对 187 例 ACC 患者的术后标本分析发现,98% 的 ACC 患者呈现 CXCR4 染色阳性,并主要定位在细胞膜上。更重要的是,转移性 ACC 中 CXCR4 高表达,较原发部位或局部复发 ACC 更常见,且与肿瘤增殖指数 Ki-67 呈正相关,提示 CXCR4 可能成为评估 ACC 恶性程度和预后的重要指标。目前,已有相关研究初步评估了靶向 CXCR4 分子成像对于 ACC 的定位诊断效能,并提出 CXCR4 靶向治疗用于 ACC 的治疗策略<sup>[21-24]</sup>。

## 二、靶向 CXCR4 的分子成像在 PA 诊疗中的应用

鉴于 CXCR4 在 APA 和 NFA 中表达的显著差异,靶向 CXCR4 分子成像展示出对 APA 进行定位诊断的潜在能力。近年来,已有多种靶向 CXCR4 的放射性示踪剂被评估,其中<sup>68</sup>Ga-pentixafor 是目前临床应用最广泛的靶向 CXCR4 显像剂,具有优异的成像性能和良好的辐射剂量学特性,未见严重不良反应报道<sup>[25]</sup>。其他靶向 CXCR4 显像剂包括<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-pentixafor<sup>[26-27]</sup>、<sup>99m</sup>Tc-Pentixatec<sup>[28]</sup>、<sup>64</sup>Cu-NOTA-pentixather<sup>[29]</sup> 及 <sup>68</sup>Ga-NOTA-NFB<sup>[30]</sup> 等,在 PA 患者中的诊断价值仍有待进一步验证。

1. 靶向 CXCR4 成像用于肾上腺病变的功能诊断:对影像学上可见的肾上腺病变进行功能诊断十分关键,<sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT 展现出良好的应用前景。Ding 等<sup>[31]</sup>首次评估了该技术对 36 例临床疑似 PA 患者中 39 个肾上腺病变的功能诊断效能。根据术后病

理与临床评估,将病变分为 APA、IAH 和 NFA,结果显示基于视觉评估区分 APA 与非 APA 病变的敏感度、特异度和准确度分别为 100%、78.6% 和 92.3%,且  $SUV_{max}$  诊断 APA 的最佳阈值为 11.8。Gao 等<sup>[32]</sup>的前瞻性研究纳入了 50 例 PA 和 10 例 NFA 患者,所有患者均完善术后 CYP11B2 免疫组化,结果发现  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 对 CYP11B2 阳性结节的诊断敏感度和特异度分别为 93.0% 和 84.6%, $SUV_{max}$  最佳阈值为 8.95;对于直径 >1 cm 的结节,占有所有结节 90.7%,视觉诊断的敏感度可提升至 97.3%。

针对直径 <1 cm 的微结节的功能诊断,Ding 等<sup>[33]</sup>纳入了 104 例 CT 显示微结节的 PA 患者,根据术后病理、随访结局或 AVS 结果将肾上腺病变分为“适合手术型”92 例(包括单侧 micro-APA、双侧 micro-APA 和单侧肾上腺增生)和“不适合手术型”91 例(包括无功能微结节和双侧肾上腺增生)。该研究中 micro-APA 的平均直径为 0.9 cm,平均  $SUV_{max}$  值为 8.4,较单侧肾上腺增生、双侧肾上腺增生和无功能微结节的  $SUV_{max}$  更高,基于  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 视觉分析诊断为“适合手术型结节”的敏感度、特异度和准确度分别为 90.2%、84.6% 和 87.4%, $SUV_{max}$  的最佳诊断阈值为 4.55。同时,该研究根据病变类型进一步定义了“适合手术患者”82 例和“不适合手术患者”22 例,基于视觉分析诊断“适合手术患者”的准确度为 89.4%。

2. 靶向 CXCR4 成像用于 PA 患者分型诊断:在 PA 患者分型诊断方面, $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 为传统 AVS 诊断提供重要补充。重庆 PA 研究(CONPASS)团队前瞻性研究表明,基于选择指数进行功能偏侧诊断(区分 UPA 和 BPA)与 AVS 的一致率达到 90.0%,显著高于与 CT 的一致率(54.0%),且对于单侧肾上腺结节 >1 cm 的患者,两者一致性可达 100%<sup>[34]</sup>。后续随访研究进一步证实,在 128 例 UPA 和 80 例 BPA 患者中,基于选择指数或视觉评估进行分型诊断的准确度较高,其中视觉评估的敏感度和特异度分别为 73% 和 88%,但  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 在直径 <1 cm 结节患者中诊断的敏感度较低,仅 10% ~ 56%,该研究中最小可见结节为 8 mm<sup>[35]</sup>。Yi 等<sup>[36]</sup>研究显示,在前瞻性招募的 3 例 PA 患者中,54.1% 的患者 CT 提示双侧肾上腺结节, $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 判断 UPA 的准确度为 86.5%,在不同大小结节亚组中与 AVS 的一致性无显著差异。Zuo 等<sup>[37]</sup>研究了 61 例 CT 显示单侧病变的 PA 患者,其中 AVS 诊断了 42 例 UPA 和 19 例 BPA,发现根据  $SUV_{max}$  诊断 UPA 的 AUC 为 0.82,而对于直径 >1 cm 的结节,AUC 提升至 0.87。而在另一项纳入了 25 例 CT 提示双侧病变的患者中,AVS 与  $^{68}\text{Ga}$ -

pentixafor PET/CT 的一致率为 62.5%<sup>[38]</sup>。除 AVS 作为诊断优势侧的金标准外,另一项研究使用肾上腺切除术 6 ~ 12 个月时的 PA 手术结局(PASO)作为评估优势侧的标准,结果发现  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 诊断优势侧的准确度为 85.7%,不低于 AVS 的准确度(71.4%)<sup>[39]</sup>。

Zheng 等<sup>[40]</sup>则根据术前临床表现和术后病理特征将 120 例患者分别诊断为 APA、IHA 和 NFA,发现  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 对 APA 的诊断敏感度、特异度和准确度分别为 92.40%、94.40% 和 93.33%,且以  $SUV_{max} = 7.0$  为阈值可识别 95.7% 的微结节 APA 患者。值得注意的是,在 9 例 CT 提示双侧病变的患者中,5 例  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 提示单侧阳性结节,并均在术后达到临床完全缓解,提示  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 对双侧结节患者手术决策的指导价值。Gao 等<sup>[41]</sup>则评估了 99 例 APA 和 61 例 IHA 患者,发现  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 视觉分析对 APA 的诊断敏感度、特异度分别为 93.7% 和 56.3%,值得注意的是,整合血清 18-羟基皮质醇指标能极大提高 PET/CT 对 PA 分型诊断的准确度,当同时满足  $SUV_{max} \geq 8.0$  和血清 18-羟基皮质醇水平  $\geq 0.132$  ng/ml 时,所有患者均被正确诊断为 APA。

### 三、应用前景与挑战

目前研究已初步证实靶向 CXCR4 分子成像在 PA 功能定位和亚型诊断中的潜在价值,但仍有若干关键科学问题亟待解决。首先,关于 CXCR4 在 APA 发病机制中的确切作用仍不明确。虽然现有已研究表明,CXCR4 在 APA 中高表达且与 CYP11B2 表达呈正相关,但具体 CXCR4 是否参与醛固酮分泌调控,抑或仅作为一个生物标志物仍未阐明。尤其值得注意的是,不同体细胞突变(如 *KCNJ5*、*CACNA1D*、*ATP1A1* 等)驱动的 APA 具有不同的分子特征谱<sup>[42]</sup>,可能会导致不同的 CXCR4 表达特征和影像学表现。同理,CXCR4 表达与不同病理分型的相关性也值得深入研究,尤其考虑到不同病理分型的患者在术后长期随访结局存在显著差异<sup>[43]</sup>,这些问题的阐明将为开发基于 CXCR4 的精准诊疗策略奠定理论基础。

在协助 PA 分型诊断方面,虽然  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor PET/CT 与 AVS 诊断一致性较高,但 AVS 作为金标准仍存在固有局限性,首先在 AVS 诊断为 UPA 并接受单侧肾上腺切除术的患者中,仍有 2% 的患者未达到 PASO 生化缓解标准,16% 未达到 PASO 临床缓解标准<sup>[44]</sup>,这可能是 AVS 仅能反映醛固酮分泌的优势侧,不能完全排除对侧病变。值得关注的是,正在进

行的 CASTUS 随机对照试验将系统评估<sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT 对手术后临床结局的预测价值。该研究将分为两个阶段,第一阶段将重点评估 PET/CT 与 AVS 的诊断一致性;若达到预设一致性阈值,第二阶段则将 PA 患者随机分配到<sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT 组和 AVS 组,并比较两种诊断策略指导下的患者临床结局差异,包括降压药物使用情况、PASO 结局和医疗成本等指标<sup>[45]</sup>。这一研究结果将为靶向 CXCR4 分子成像的临床应用提供高级别循证证据。其次,现有研究多局限于传统的视觉分析和半定量指标(如 SUV<sub>max</sub>、病灶/对侧肾上腺摄取比值)评估,未能充分挖掘分子影像蕴含的多维信息。放射组学(Radiomics)作为一种新兴分析方法,通过高通量提取数百上千个定量影像特征(包括纹理特征、形态学特征和功能特征等),结合机器学习算法构建预测模型,可实现对病变异质性的精准定量分析<sup>[46]</sup>。目前放射组学已在肿瘤学领域,包括肿瘤检测与亚型分类、预后预测、转移风险评估、治疗反应等方面展示出良好的应用价值<sup>[47-51]</sup>,整合放射组学方法有望显著提升 PA 分型诊断的准确度和预后评估的可靠性。

在指导 PA 治疗方面,靶向 CXCR4 分子成像同样展现出广阔的应用前景。目前,单侧肾上腺完全切除术通常是治疗 UPA 的首选方式,但分子显像特征可能对手术方式选择和预后预测具有重要价值。一项前瞻性研究初步探索<sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT 在 PA 患者手术管理中的作用,结果发现接受部分切除术的患者与接受完全切除术患者在 PASO 结局中无显著差异<sup>[39]</sup>,这一发现为保留肾上腺功能的精准手术提供了初步证据。然而,该研究在患者选择上存在局限性,部分切除术组并未提供严格的纳入标准。因此,仍需开展多中心随机对照试验系统评估分子显像对于不同手术策略的指导价值,并对不同手术方式的患者术后结局进行长期随访。除手术治疗外,靶向肾上腺肿瘤的消融治疗近年来也被认为是一种有潜力的微创治疗手段,两项 Meta 分析提示消融治疗与腹腔镜下肾上腺切除术对 APA 患者的临床疗效相当<sup>[52-53]</sup>。目前 PA 的消融治疗仍处于起步阶段,射频、微波、无水乙醇等不同消融技术及手术入路的选择仍需进一步探索,但分子成像对功能病灶进行精准定位可为微创治疗提供基础已达成共识。一项多中心前瞻性临床试验评估了内镜下超声引导的射频消融术对左侧肾上腺 APA 的安全性及疗效,其中分子成像在术前病灶定位中发挥了关键作用<sup>[54]</sup>。此外,有研究初步探讨了<sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT 在超选择性肾上腺动脉栓塞术中的指导价值<sup>[55]</sup>。这些进展为 PA 的精准治疗提供了新的技术支撑。

#### 四、总结

综上所述,靶向 CXCR4 分子成像技术在 PA 的诊疗中逐渐展现出其重要价值。现有证据表明,<sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT 在病灶定位、分型诊断和治疗指导方面均具有独特优势。然而,该领域仍面临若干关键挑战,包括 CXCR4 在肾上腺肿瘤中的分子机制尚未完全阐明、不同分子亚型 PA 的影像特征差异仍需系统研究及分子成像技术对治疗决策和预后预测的临床价值仍需更多循证医学证据支持。随着相关研究的深入开展,靶向分子成像技术有望推动 PA 个体化诊疗,为患者带来更优化的治疗方案。

#### 参 考 文 献

- [1] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(11):2293-300.
- [2] Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(14):1811-1820.
- [3] Jing Y, Hu J, Luo R, et al. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population: A Cross-Sectional Study[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(10):1383-1391.
- [4] Ebbelohj A, Li D, Kaur RJ, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(11):894-902.
- [5] Bergström M, Bonasera TA, Lu L, et al. In vitro and in vivo primate evaluation of carbon-11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors[J]. J Nucl Med, 1998, 39(6):982-989.
- [6] Bergström M, Sörensen J, Kahn TS, et al. PET with [11C]-Metomidate for the Visualization of Adrenocortical Tumors and Discrimination from Other Lesions[J]. Clin Positron Imaging, 1999, 2(6):339-348.
- [7] Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11) C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1):100-109.
- [8] Wu X, Senanayake R, Goodchild E, et al. [(11)C] metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial[J]. Nat Med, 2023, 29(1):190-202.
- [9] Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma[J]. Hypertension, 2018, 71(2):317-325.
- [10] Pozzobon T, Goldoni G, Viola A, et al. CXCR4 signaling in health and disease[J]. Immunol Lett, 2016, 177:6-15.
- [11] Sugiyama T, Kohara H, Noda M, et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches[J]. Immunity, 2006, 25(6):977-988.
- [12] Schyrr F, Alonso-Calleja A, Vijaykumar A, et al. Inducible CXCL12/CXCR4-dependent extramedullary hematopoietic niches in the adrenal gland[J]. Blood, 2024, 144(9):964-976.
- [13] Wei CY, Zhu MX, Lu NH, et al. Circular RNA circ\_0020710 drives tumor progression and immune evasion by regulating the miR-370-3p/CXCL12 axis in melanoma[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):84.
- [14] Takacs GP, Flores-Toro JA, Harrison JK. Modulation of the chemokine/chemokine receptor axis as a novel approach for glioma therapy[J]. Pharmacol Ther, 2021, 222:107790.
- [15] Yang Y, Li J, Lei W, et al. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Cancer: from Mechanisms to Clinical Applications[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19

- (11):3341-3359.
- [16] Nengroo MA, Khan MA, Verma A, et al. Demystifying the CXCR4 co-receptor in cancer biology: Beyond the surface signaling paradigm [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5):188790.
- [17] De Clercq E. Mozobil © (Plerixafor, AMD3100), 10 years after its approval by the US Food and Drug Administration [J]. *Antivir Chem Chemother*, 2019, 27:2040206619829382.
- [18] Dale DC, Firkin F, Bolyard AA, et al. Results of a phase 2 trial of an oral CXCR4 antagonist, mavoxixafor, for treatment of WHIM syndrome [J]. *Blood*, 2020, 136(26):2994-3003.
- [19] Kitawaki Y, Nakamura Y, Kubota-Nakayama F, et al. Tumor microenvironment in functional adrenocortical adenomas; immune cell infiltration in cortisol-producing adrenocortical adenoma [J]. *Hum Pathol*, 2018, 77:88-97.
- [20] Chifu I, Heinze B, Fuss CT, et al. Impact of the Chemokine Receptors CXCR4 and CXCR7 on Clinical Outcome in Adrenocortical Carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:597878.
- [21] Bluemel C, Hahner S, Heinze B, et al. Investigating the Chemokine Receptor 4 as Potential Theranostic Target in Adrenocortical Cancer Patients [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1):e29-e34.
- [22] Nazar A, Kalshetty A, Basu S. CXCR4-A Potential Novel Theranostic Target in Adrenocortical Carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2025, 50(5):e286-e287.
- [23] Hahner S, Higuchi T, Serfling SE, et al. Exploring Theranostic Avenues in Adrenocortical Carcinoma Using Chemokine Receptor and Prostate-Specific Membrane Antigen-Directed PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(4):369-370.
- [24] Buck AK, Serfling SE, Lindner T, et al. CXCR4-targeted theranostics in oncology [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12):4133-4144.
- [25] Chavoshi M, Mirshahvalad SA, Kohan A, et al. CXCR4-Targeted PET Imaging in Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Nucl Med*, 2025, 50(1):e7-e16.
- [26] Peng Y, Chen F, Yao R, et al. The value of targeted CXCR4 (18)F-AIF-NOTA-pentixafor PET/CT for subtyping primary aldosteronism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16:1533295.
- [27] He L, Yang Y, Cao X, et al. [<sup>18</sup>F] AIF-NOTA-pentixafor PET/CT of CXCR4 in patients with suspected primary hyperaldosteronism [J]. *Theranostics*, 2024, 14(19):7281-7291.
- [28] Enke JS, Ritzel K, Asbach E, et al. C-X-C Motif Chemokine Receptor 4-Directed Scintigraphy Using [<sup>99m</sup>Tc] Tc-Pentixatec in Primary Aldosteronism: A Proof-of-Concept Study [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(10):1640-1644.
- [29] Poschenrieder A, Schottelius M, Osl T, et al. [(64)Cu] NOTA-pentixafor enables high resolution PET imaging of CXCR4 expression in a preclinical lymphoma model [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2017, 2(1):2.
- [30] Wang Z, Zhang M, Wang L, et al. Prospective Study of (68)Ga-NOTA-NFB: Radiation Dosimetry in Healthy Volunteers and First Application in Glioma Patients [J]. *Theranostics*, 2015, 5(8):882-889.
- [31] Ding J, Zhang Y, Wen J, et al. Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(11):2656-2665.
- [32] Gao Y, Ding J, Cui Y, et al. Functional nodules in primary aldosteronism; identification of CXCR4 expression with <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(2):996-1003.
- [33] Ding J, Li X, Liu S, et al. Clinical Value of <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET/CT in Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism Patients with Adrenal Micronodules [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(1):117-124.
- [34] Hu J, Xu T, Shen H, et al. Accuracy of gallium-68 pentixafor positron emission tomography-computed tomography for subtyping diagnosis of primary aldosteronism [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2):e230495.
- [35] Zhang X, Song Y, Jing Y, et al. Comparison of different diagnostic criteria of <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT for the classification of primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(3):e1234-e1242.
- [36] Yi T, Lu D, Cui Y, et al. <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT is a supplementary method for primary aldosteronism subtyping compared with adrenal vein sampling [J]. *Mol Imaging Biol*, 2025, 27(1):142-150.
- [37] Zuo R, Liu S, Ren X, et al. Typing diagnostic value of <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT for patients with primary aldosteronism and unilateral nodules [J]. *Endocrine*, 2025, 87(1):314-324.
- [38] Zuo R, Liu S, Li W, et al. Clinical value of <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT in patients with primary aldosteronism and bilateral lesions: preliminary results of a single-centre study [J]. *EJNMMI Res*, 2024, 14(1):123-130.
- [39] Zheng G, Ding J, Gao Y, et al. <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT in guiding surgical management of primary aldosteronism [J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2025, 39:100123.
- [40] Zheng Y, Long T, Peng N, et al. The value of targeting CXCR4 with <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT for subtyping primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109(1):171-182.
- [41] Gao Y, Ding J, Wang Y, et al. Primary aldosteronism classification with 18-oxocortisol and <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT [J]. *Endocr Pract*, 2025, 31(5):614-619.
- [42] Azizan EAB, Drake WM, Brown MJ. Primary aldosteronism; molecular medicine meets public health [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(12):788-806.
- [43] Tetti M, Brüdgam D, Burrello J, et al. Unilateral Primary Aldosteronism; Long-Term Disease Recurrence After Adrenalectomy [J]. *Hypertension*, 2024, 81(4):936-945.
- [44] Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism; an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9):689-699.
- [45] Chaman Baz AH, Van De Wiel E, Groenewoud H, et al. CXCR4-directed <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT versus adrenal vein sampling performance: a study protocol for a randomised two-step controlled diagnostic Trial Ultimately comparing hypertension outcome in primary aldosteronism (CASTUS) [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(8):e060779.
- [46] Chen M, Copley SJ, Viola P, et al. Radiomics and artificial intelligence for precision medicine in lung cancer treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 93:97-113.
- [47] Huang B, Sollee J, Luo YH, et al. Prediction of lung malignancy progression and survival with machine learning based on pre-treatment FDG-PET/CT [J]. *EBio Medicine*, 2022, 82:104127.
- [48] Mu W, Jiang L, Shi Y, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6):e002118.
- [49] Salehjahromi M, Karpinetz TV, Sujit SJ, et al. Synthetic PET from CT improves diagnosis and prognosis for lung cancer; Proof of concept [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(3):101463.
- [50] Jiang Y, Yuan Q, Lv W, et al. Radiomic signature of (18)F fluorodeoxyglucose PET/CT for prediction of gastric cancer survival and chemotherapeutic benefits [J]. *Theranostics*, 2018, 8(21):5915-5928.
- [51] Warkentin MT, Al-Sawaihey H, Lam S, et al. Radiomics analysis to predict pulmonary nodule malignancy using machine learning approaches [J]. *Thorax*, 2024, 79(4):307-315.
- [52] Guo RQ, Li YM, Li XG. Comparison of the radiofrequency ablation versus laparoscopic adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: a meta-analysis of perioperative outcomes and safety [J]. *Updates Surg*, 2021, 73(4):1477-1485.
- [53] Chen J, Wu J, Zhu R, et al. Ablation versus laparoscopic adrenalectomy for the treatment of aldosterone producing adenoma: a meta-analysis [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(6):2795-2804.
- [54] Argentesi G, Wu X, Ney A, et al. Endoscopic, ultrasound-guided, radiofrequency ablation of aldosterone-producing adenomas (FABULAS): a UK, multicentre, prospective, proof-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2025, 405(10479):637-647.
- [55] Li M, Guan L, Yang L, et al. <sup>68</sup>Ga-pentixafor PET/CT for the assessment of therapeutic outcomes following superselective adrenal arterial embolization in patients with primary aldosteronism [J]. *EJNMMI Res*, 2025, 15(1):5.