

• 综述 •

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0014

靶向成纤维细胞激活蛋白新型显像剂的研究进展

王宁^{1,2}, 石怡珍¹✉

(1. 苏州大学附属第二医院核医学科, 江苏 苏州 215004; 2. 上海市分子影像学重点实验室 / 上海健康医学院, 上海 201318)

【摘要】 基于较高的靶本比 (TBR), 靶向成纤维细胞激活蛋白 (FAP) 新型显像剂在多种肿瘤中表现出较好的显像效果。近年来, 随着研究的深入, FAP 的抑制剂 (FAPI) 在肿瘤显像与治疗中显示出了巨大的应用前景, 其可以作为主流代谢显像剂氟-18 标记氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) 的补充, 为未来肿瘤代谢和肿瘤间质可视化的更高效结合提供了可能, 有助于更准确地指导临床诊断与治疗。文章主要综述了 FAP 新型显像剂在多种肿瘤中的应用情况, 将其与现有的放射诊断手段进行了比较, 重点总结了特异性靶向 FAPI 的示踪剂在肿瘤及非特异性组织中的临床应用进展及未来潜力。

【关键词】 成纤维细胞激活蛋白; 放射性同位素; 靶向制剂; 肿瘤

Advances in novel imaging agents targeting fibroblast activation proteins

WANG Ning^{1,2}, SHI Yizhen¹✉(1. Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China ;
2. Shanghai Key Laboratory of Molecular Imaging/Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201308, China)
Corresponding author: SHI Yizhen, E-mail: shiyizhen@suda.edu.cn

【Abstract】 Based on the high target-to-background ratio (TBR), new imaging agents targeting fibroblast activation protein (FAP) have shown better imaging effects in a variety of tumors. In recent years, with in-depth research, FAP inhibitor (FAPI) has shown great application prospects in tumor imaging and treatment. It can be used as a supplement to the mainstream metabolic imaging agent ¹⁸F-labeled fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG), which provides the possibility of more efficient combination of tumor metabolism and tumor stroma visualization in the future. It is helpful to guide clinical diagnosis and treatment more accurately. This article mainly reviews the application of new FAP imaging agents in various tumors, compares them with existing radiological diagnostic methods, and summarizes the clinical application progress and future potential of tracers specifically targeting FAPI in tumors and non-specific tissues.

【Key words】 Fibroblast activation protein; Radioisotopes; Targeting preparation; Cancer

恶性肿瘤的主要特点是癌细胞不受控制地增殖并逃避免疫调节^[1], 肿瘤间质是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的重要组成部分, 肿瘤细胞自主突变与肿瘤间质的变化相结合, 促使了肿瘤的发生、发展、转移和耐药性的产生。与注重形态解剖的传统放射成像方式不同, 分子成像可对肿瘤生物学特征进行评估, 并且可对细胞或亚细胞水平的生理或病理状态进行非侵入性观察, 为肿瘤医学领域带来了革命性的突破。学者们在寻找细胞靶点的过程中发现了靶向

成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activating protein, FAP), 这是一种由肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 表达的 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶^[2], 其在大多数肿瘤尤其是上皮癌中过表达。目前已开发出多种放射性标记的 FAP 抑制剂 (FAP inhibitors, FAPI) 用于分子成像和潜在治疗, 并已取得了初步的进展, 目前正在进行广泛的多学科临床研究。本文综述了相关的研究进展, 并将 FAPI 与现有的放射诊断手段进行了比较。

收稿日期: 2024-01-22

基金项目: 上海市分子影像学重点实验室一般项目 (KFKT-2023-33)

作者简介: 王宁, 住院医师, 研究方向: 肿瘤核医学, E-mail: wn109804@163.com; 石怡珍, 通信作者, 主任医师, 副教授, 研究方向: 肿瘤核医学及标记免疫分析, E-mail: shiyizhen@suda.edu.cn

1 成纤维细胞激活蛋白

在TME中除肿瘤细胞外的其他组成成分即肿瘤间质,其包括了细胞成分和非细胞成分^[1]。细胞成分有CAFs、巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞、浆细胞、干细胞、内皮细胞等^[3]。其中CAFs是导致肿瘤进展的重要调节因子,其形状细长,缺乏上皮细胞、内皮细胞等,还具有表征标志物包括 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白、FAP和血小板衍生生长因子受体 α 。CAFs与正常成纤维细胞的不同之处在于FAP的特异性表达,FAP是一种非典型的170 kDa二聚体II型跨膜丝氨酸蛋白酶,每个亚基包含2个不同的拓扑结构域—— β -螺旋和 α/β -水解酶,具有二肽基肽酶(dipeptidyl peptidases, DPPs)和内肽酶活性,使得FAP可以裂解周围组织中的蛋白质,促进蛋白质降解和基质重塑。FAP处于激活状态时会引起二聚体糖基化,这一现象在正常成人机体组织中少见,被激活的FAP几乎只存在于伤口愈合和病理状态时,如瘢痕形成、肝硬化、炎症和癌症。FAP作为CAFs的特异性标志物,在90%以上的实体肿瘤中呈阳性表达,一般不在正常成人静息的成纤维细胞及良性肿瘤间质中表达^[4]。FAP在多种恶性肿瘤包括结肠癌、卵巢癌、肝癌和非小细胞肺癌中高度表达,与肿瘤侵袭性、淋巴结转移风险和生存期有关,且有明显的促肿瘤进展作用。

2 靶向成纤维细胞激活蛋白的核素分子探针

FAP的成像原理是通过连接基团将放射性核素与FAPI、FAP抗体或FAP响应性底物连接^[4],然后进行正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、PET/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或单光子发射计算机断层扫描成像(single photon emission computed tomography, SPECT)。以FAP为靶点的分子探针主要被应用于各类恶性肿瘤的影像学研究中,可用于确定肿瘤临床分期、预测临床治疗反应和监测复发情况。

FAP抗体分子量较大、体内清除缓慢,容易产生较高的背景信号、降低检测敏感度^[5]。对于FAPI,早期研究集中在吡咯烷-2-硼酸衍生物上,其对DPPs亚家族显著亲和,但对FAP的亲

和力不高。基于(4-喹啉酰基)-甘氨酸-2-氨基吡咯烷结构的小分子FAPI克服了FAP抗体和吡咯烷-2-硼酸衍生物的缺点。Jansen等^[6]和Lindner等^[7]提出了几种对FAP具有更高特异性的小型酶抑制剂,通过对UAMC-1110的喹啉基团进行化学修饰使不同螯合物成功附着并首次合成了⁶⁸Ga-FAPI。目前FAPI的相关研究主要集中在喹啉类小分子抑制剂的化学修饰上,已经获得了大批对FAP具有更高亲和力且药代动力学良好的衍生物,包括FAPI-02、FAPI-04、FAPI-21、FAPI-46、FAPI-34、DOTA.SA.FAPI、DATA5m.SA.FAPI、DOTA-2P(FAPI)2和FAPI-42。

在临床工作中,采用锝-99m(technetium-99m, ^{99m}Tc)放射性标记探针的SPECT/CT是应用广泛的分子成像技术之一。在成功应用镓-68(Gallium-68, ⁶⁸Ga)或氟-18(fluorine-18, ¹⁸F)标记FAPI探针的基础上,学者们设计并研究了一系列^{99m}Tc标记的放射性药物,例如具有良好体外稳定性和肿瘤靶向性的^{99m}Tc-HYNIC-FAPI探针^[8],具有较高的肿瘤摄取率和本底组织显像剂快速清除率的^{99m}Tc-FAPI-34探针^[9],在boroPro衍生物的基础上设计并使用的^{99m}Tc-iFAP探针^[10]。^{99m}Tc标记的FAPI基于SPECT的较低成本以及更广泛的应用场景而更适用于临床,但未来还需要获得更多患者数据以验证其有效性。

表现良好的成像分子需要能够选择性结合示踪剂、放射性配体高效吸收并且快速从循环中清除,在目前开发的FAP示踪剂中⁶⁸Ga标记表现最好,国内外临床及显像数据也越来越多。从以往研究来看,FAPI-PET/CT不仅在各种疾病中展现了新的诊断和治疗潜力,还让学者们对微环境在疾病中的作用有了更深入的了解。

3 成纤维细胞激活蛋白抑制剂的临床应用

3.1 肿瘤显像

FAPI在正常组织中没有蓄积,示踪剂能迅速从血液中清除至肾脏排泄,从而获得高对比度和敏感度的图像。一项包含28个不同肿瘤实体(54个原发瘤和229个转移瘤)的FAPI显像研究显示^[11],肉瘤、食管癌、乳腺癌、胆管癌和肺癌的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})最高(>12),肝细胞癌、结直肠癌、头

颈部、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌 SUV_{max} 中等 (6~12), 嗜铬细胞瘤 SUV_{max} 最低 (<6)。

FAPI 示踪剂的另一大特征是在脑、口腔、咽部黏膜和肝脏等器官的低本底摄取率, 以往基于葡萄糖代谢的 PET/CT 在脑部和头颈部疾病中的高本底摄取率导致其应用受限。有研究表明在神经胶质肿瘤中 FAP 的表达水平与肿瘤分级相关, 过表达不仅提示不良预后而且还有助于实现临床非侵入性诊断^[12]。起源于上皮的腺样囊性癌有 FAP 高摄取现象, 与 CT 和 MRI 等常规结构显像手段相比, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 更有助于疾病分期甚至有助于规划放射治疗方案^[13]。

近年来 FAPI 与氟代脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 的对比结果显示其在消化道肿瘤中表现优异, 胃癌、食管癌、结直肠癌及腹膜癌中 FAPI 具有更高的摄取率和原发灶的靶本比 (target-to-background ratio, TBR)^[14], 不仅提高了诊断敏感性, 还可以精确地勾画靶体积, 有助于更准确地进行胃肠道肿瘤分期和制定放射治疗计划。此外, 传统影像手段难以诊断的胰腺导管腺癌对 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 高摄取, 这有助于更准确地描述肿瘤范围及更好地勾画靶体积^[15]。另有研究显示, ⁶⁸Ga-FAPI 的 SUV_{max} 与组织病理学 FAP 表达之间存在显著相关性, 未来将成为胰腺疾病强大的诊断与辅助治疗工具^[16]。FAPI-PET/CT 还可以辅助肝癌的分期, 发现局部复发灶并指导治疗, 对于 FDG 摄取低下的肝细胞癌的诊断十分有利^[17]。

FAP 在乳腺癌基质和癌细胞中表达, 其对预后和疾病进展的影响仍存在争议, 一些研究表明 FAP 水平升高与不良预后相关, 而另一些研究则提示与预后改善相关, 但总的来说 ⁶⁸Ga-FAPI 在原发性或复发性乳腺癌及其转移灶中的显像效果比 ¹⁸F-FDG 更好^[18]。此外, ⁶⁸Ga-FAPI 在其他妇科恶性肿瘤中也有很好的显像效果, 一项涉及乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫平滑肌肉瘤和输卵管癌等妇科恶性肿瘤的研究显示, ⁶⁸Ga-FAPI 的 SUV 和 TBR 与 ¹⁸F-FDG 相当甚至更优^[19]。

在血液系统中, ⁶⁸Ga-FAPI 可用于淋巴瘤病变中 FAP 表达的检测^[20], Elboga 等^[21] 在一项多发性骨髓瘤研究中发现, ⁶⁸Ga-FAPI 寻找骨病变的敏感性没有明显优于 ¹⁸F-FDG, 但是基于 FAPI-PET/CT 较高的 TRB、无非特异性或生理性的骨髓以及脑部摄取等特点, 他们认为后续应进行多发性骨髓瘤患者更大样本量的显像研究。

3.2 非肿瘤性疾病显像

由于目前在 FAPI-PET/CT 显像方面的经验不够全面, 部分成纤维细胞活化的非特异性摄取会影响诊断的正确性。FAP 除了在 CAFs 和某些恶性组织的转化细胞中过表达之外, 在良性疾病的细胞和慢性炎症相关基质重塑过程中也有选择性的表达, 包括胚胎发生、伤口愈合、纤维化反应期间的基质细胞和间充质干细胞, 以及类风湿性关节炎、心肌梗死后缺血心脏组织、肝脏和肺纤维化组织等。

激活的成纤维细胞存在于以慢性炎症为代表的破坏性疾病中。例如关节炎, 导致关节功能障碍最常见的疾病类型是骨关节炎和类风湿性关节炎, 类风湿性关节炎病灶部位的 FAP 表达上调, 示踪剂积累与疾病的严重程度相关; 在骨关节炎中, FAP 在软骨表面和细胞膜上均有表达, 在 FAPI-PET/CT 扫描中呈现高摄取状态。肠道肌成纤维细胞在胃肠道慢性炎症中扮演着关键角色, 因此 FAP 在克罗恩病中的诊断及应用潜力较大。⁶⁸Ga-FAPI 在自身免疫性疾病中显像效果好, 例如 IgG4 相关疾病, 其病灶特点是自身免疫性炎症伴有成纤维细胞的激活, 对 FAPI 亲和力较高^[22], 因此在未来, ⁶⁸Ga-FAPI 在 IgG4 相关疾病中的应用将具有较大前景。

FAP 与瘢痕形成有关, 在转化生长因子的影响下, FAP 也参与心肌缺血性损伤后梗死区的重建, 急性冠脉综合征和冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 中 FAP 水平与患者预后相关。研究表明, FAP 水平在心肌梗死后 7 d 内达到峰值, FAPI 摄取大多数发生在边界缺血区域, 但 FAPI 的积聚程度很可能超过梗死区域范围, 会导致评估的梗死面积偏大^[23], FAPI-PET/CT 在心肌梗死中的应用还需大量临床研究深入验证。

此外, FAP 还与组织纤维化有关, 酒精性或病毒性肝炎等慢性损伤引起肝纤维化后, 肝星状细胞将被激活并产生细胞外基质, 可在肝脏内形成表达 FAP 的瘢痕组织, 但是这类非肿瘤摄取可能导致 FAPI-PET/CT 在肝硬化患者中难以区分良恶性结节。一项关于 COVID-19 感染后肺部 ⁶⁸Ga-FAPI-46 显像阳性和 ¹⁸F-FDG 显像阴性的研究表明, FAPI-PET/CT 在评估感染或感染后肺纤维化方面具有潜在作用^[24]。目前, 良性肿瘤的 FAPI 摄取研究主要是在病例报告中偶然发现的转化探索, 例如复发性血管平滑肌脂肪瘤和良性肺孤立性纤

维肿瘤。一项对 182 例疑似恶性肿瘤患者病灶在 PET/CT 中 FAPI 摄取的描述性研究显示, 良性病变的 FAPI 摄取率低于恶性病变^[25]。

总的来说, 成纤维细胞的激活通常存在于慢性炎症和(或)破坏性过程、瘢痕形成、纤维化和良性肿瘤中, FAP 靶向示踪剂可为这些疾病非侵入性诊断与治疗策略提供有效的参考。但目前 FAPI-PET/CT 成像在良性肿瘤及非肿瘤性疾病中的应用尚不成熟, 需要后续更多研究提供更多数据参考。

3.3 辅助放射治疗

具有较高 TBR 的 FAPI-PET/CT 显像不仅可以提高肿瘤的检出率, 还可以指导精确勾画放射治疗靶区, 目前可应用在胶质母细胞瘤、脑转移、肝细胞癌、胆管癌、胰腺癌、肝转移、食管癌、腹膜癌、卵巢癌、结直肠癌及头颈癌等肿瘤放射治疗方案的制定中。一项关于胶质母细胞瘤 FAPI-PET/CT 的研究显示, MRI 和 FAPI-PET/CT 描绘的靶区体积有差异, 两者联合的肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)均较不联合时增大^[26]。一项关于下消化道肿瘤的研究显示, 经过 FAPI-PET/CT 评估后, 初治者中 50% 改变了 TNM 分期, 转移者中 47% 发现新病灶, 多数患者在 FAPI-PET/CT 显像后靶区勾画更准确, 最终 21 例患者中有 17 例改变了治疗方案^[27]。此外, Koerber 等^[28]首次报道了 FDG 与 FAPI-46 双示踪剂在食管癌患者放射治疗中的检测数据, 在 FAPI-46 检查后 6% (2/32) 患者出现新的远处转移, 16% (5/32) 患者的放射治疗范围扩大, FDG 与 FAPI-46 双示踪剂对食管癌放射治疗方案的制定起到积极作用^[29], 未来可开展更多 FAPI-PET/CT 显像优化放射治疗方案的研究。

3.4 在疾病治疗方面的应用

近几十年来, 恶性肿瘤的研究重点之一是寻找更有效的生物标志物, 特别是可以进行早期疾病的识别、筛查、预测疾病侵袭性以及监测治疗反应的分子治疗新靶点。开发分子诊断成像和放射治疗相结合的靶向药物也是热点领域之一。目前已开发了一些基于喹诺酮的 FAPI 示踪剂标记各种常用的放射性核素, FAPI 示踪剂的优势已在临床实践中得到初步验证, 具有较高的对比度和成像性能, 在疾病治疗方面的应用潜力巨大。对于以 FAPI 为基础的内放射治疗, 最初由 Lindner 等^[7]

开展, 其应用 2.9 GBq 的 ⁹⁰Y-FAPI-04 治疗 1 例转移性乳腺癌患者, 使其后续的骨痛症状得到明显改善。Assadi 等^[30]招募了 21 例不同癌症类型患者, 其中 18 例患者接受了镥-177 (Lutetium-177, ¹⁷⁷Lu)-FAPI-46 循环治疗, 1/3 患者在治疗后病情稳定且症状改善, 但其中 1 例出现不良反应且病情进展, 故此类核素治疗的安全性尚不确定。还有部分学者评估了 ¹⁷⁷Lu-FAPI-04 在不同肿瘤患者中的摄取情况, 结果显示骨转移病灶的摄取率最高, 其次是淋巴结和肝转移病灶, 这为后续研究提供了方向^[31]。上述研究的局限性主要在于患者数量过少, 对于特殊类型肿瘤或突变没有明显益处。

从作用机制上来看, 前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 是前列腺癌特异性靶向分子, 可直接作用于癌细胞, 目前使用 ¹⁷⁷Lu 等 β 放射性核素进行 PSMA 靶向放射性核素的治疗已卓有成效^[32]。放射性标记的 FAPI 主要靶向 CAFs, 并通过重叠效应间接作用于邻近癌细胞, 这解释了 PSMA 和 FAPI 对放射性核素靶向治疗反应的差异。迄今为止的研究聚焦于以 TME 为靶点的 FAP 治疗技术方向, 包括开发以 FAP 为靶点的前体药物、疫苗和纳米颗粒等, 目前仅限于临床前评估。FAP 靶向治疗的治疗效果一般, 且有不确定的严重不良反应, 故其临床应用进展缓慢, 优化 FAPI 载体的化学结构、缩短治疗时间间隔、增加放射性核素的给药剂量以及联合其他治疗方法对进一步提高 FAP 靶向治疗的疗效具有重要意义。

4 FDG 与 FAPI 示踪剂的优势对比

尽管 ¹⁸F-FDG 是目前 PET 成像中使用最广泛的放射性示踪剂, 但它在部分疾病应用中存在短板, 非特异性和生理性放射性示踪剂摄取降低了诊断的准确性。由于 FAPI-PET/CT 显像不依赖于葡萄糖活性, 其相较于 ¹⁸F-FDG 的优势在于: ①在 FDG 背景摄取率较高但 FAPI 背景摄取率较低的组织中的应用, 包括大脑、口腔、鼻咽黏膜^[33]、胃肠道和肝脏等部位的显像, Giesel 等^[34]发现不同部位的 ⁶⁸Ga-FAPI SUV_{max} 比 ¹⁸F-FDG 更低, 脑实质 (0.09 比 10.72)、口腔黏膜 (2.04 比 3.33)、腮腺 (1.71 比 2.04)、心肌 (1.50 比 3.27)、血池 (1.81 比 2.34)、肝脏 (1.42 比 3.10)、胰腺 (1.82 比 1.99)、脾脏

(1.33 比 2.60) 和肾皮质 (2.20 比 2.80); ② FAPI-PET/CT 在低葡萄糖代谢型肿瘤中的应用, 对低度恶性肿瘤、原发性或转移性肝脏病变、部分卵巢癌、胰腺癌、胃癌及乳腺癌病灶的检测效果更佳。其较高的 TBR 更有助于发现可疑病灶^[35]。

FAPI-PET/CT 相比 FDG 不仅具有较高的肿瘤检出率, 还能检出更小病灶, FDG 只能检出多于 10^7 个细胞的肿瘤病变, 会遗漏部分小病灶, 但直径超过 1~2 mm 的肿瘤病变会形成支持间质, 间质体积往往远大于肿瘤体积, 因此靶向间质的 FAPI-PET/CT 显像的敏感性更高。此外, 间质具有促肿瘤生长、局部侵袭和远处转移的作用, 间质细胞与肿瘤细胞的比值可提示患者预后, 间质范围越广提示预后越差, 因此结合 FDG 和 FAPI-PET/CT 确定间质细胞与肿瘤细胞的比值具有较大临床意义, FAPI-PET/CT 可以作为 FDG 的补充或替代。

5 结语与展望

FAP 的特性已经得到了广泛研究, 本文全面概述了 CAFs 和 TME、FAPI 成像的基础及其在疾病诊断和治疗方面的应用潜力。虽然大部分研究纳入的患者数量有限且为回顾性研究, 但可以推断的是, FAPI 成像将在良恶性疾病的鉴别、恶性肿瘤原发灶的确定、恶性肿瘤的准确分期、疗效监测、术后残留和纤维组织增生的鉴别、复发评估、定位阳性率高的活检部位以及指导放射治疗等方面发挥重要作用。随着对 CAFs 及 FAP 在促进肿瘤发生进展、组织重建、特异性诊断和治疗反应方面的不断认识, 靶向肿瘤间质的相关研究已逐步深入, 继续探索靶向 FAP 的显像剂将为临床诊疗带来更多益处。关于 FAP 靶向放射性核素治疗, 未来的研究方向之一是通过化学修饰手段改善示踪剂的药代动力学特性以延长滞留时间; 另一个方向是探索最佳的联合应用方法, 例如与体外放射治疗、化学治疗以及免疫治疗等相结合以提高协同抗肿瘤效果。FAPI 的应用目标不是取代目前的主流显像剂 FDG, 而是提供补充信息以优化临床决策和治疗方案。此外, 目前 FAP 靶向放射性核素治疗的临床数据多为晚期肉瘤、乳腺癌、甲状腺癌和胰腺癌, 有望为常规治疗后仍恶化的这类患者开辟一条新的治疗途径。总之, 无论是辅助诊断还是联合治疗, FAPI 在未来将被更有效地应用于临床领域造福更多患者。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] REZAIE J, CHODARI L, MOHAMMADPOUR-ASL S, et al. Cell-mediated barriers in cancer immunosurveillance [J]. *Life Sci*, 2024, 342 : 122528. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122528.
- [2] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20 (3): 174-186. DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1.
- [3] TATAROVA Z. Using the tumour microenvironment to improve therapy efficacy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24 (7): 444. DOI: 10.1038/s41568-024-00693-8.
- [4] PANDYA D N, SINHA A, YUAN H, et al. Imaging of fibroblast activation protein alpha expression in a preclinical mouse model of glioma using positron emission tomography [J]. *Molecules*, 2020, 25 (16): E3672. DOI: 10.3390/molecules25163672.
- [5] HINTZ H M, GALLANT J P, VANDER GRIEND D J, et al. Imaging fibroblast activation protein alpha improves diagnosis of metastatic prostate cancer with positron emission tomography [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (18): 4882-4891. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-20-1358.
- [6] JANSEN K, HEIRBAUT L, CHENG J D, et al. Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-quinolinoyl) -glycyl-2-cyanopyrrolidine scaffold [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4 (5): 491-496. DOI: 10.1021/ml300410d.
- [7] LINDNER T, LOKTEV A, ALTMANN A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59 (9): 1415-1422. DOI: 10.2967/jnumed.118.210443.
- [8] JIANG Y, TIAN Y, FENG B, et al. A novel molecular imaging probe [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-FAPI targeting cancer-associated fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 3700. DOI: 10.1038/s41598-023-30806-6.
- [9] LINDNER T, ALTMANN A, KRÄMER S, et al. Design and development of ^{99m}Tc-labeled FAPI tracers for SPECT imaging and 188Re therapy [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61 (10): 1507-1513. DOI: 10.2967/jnumed.119.239731.
- [10] TRUJILLO-BENÍTEZ D, LUNA-GUTIÉRREZ M, FERRO-FLORES G, et al. Design, synthesis and preclinical assessment of ^{99m}Tc-iFAP for *in vivo* fibroblast activation protein (FAP) imaging [J]. *Molecules*, 2022, 27 (1): 264. DOI: 10.3390/molecules27010264.
- [11] KRATOCHWIL C, FLECHSIG P, LINDNER T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60 (6): 801-805. DOI: 10.2967/jnumed.119.227967.
- [12] RÖHRICH M, LOKTEV A, WEFERS A K, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show

- elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2019, 46 (12): 2569-2580. DOI: 10.1007/s00259-019-04444-y.
- [13] RÖHRICH M, SYED M, LIEW D P, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-PET/CT improves diagnostic staging and radiotherapy planning of adenoid cystic carcinomas—Imaging analysis and histological validation [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 160 : 192-201. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.04.016.
- [14] PANG Y, ZHAO L, LUO Z, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers [J]. *Radiology*, 2021, 298 (2): 393-402. DOI: 10.1148/radiol.2020203275.
- [15] LIERMANN J, SYED M, BEN-JOSEF E, et al. Impact of FAPI-PET/CT on target volume definition in radiation therapy of locally recurrent pancreatic cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (4): 796. DOI: 10.3390/cancers13040796.
- [16] KESSLER L, HIRMAN N, PABST K M, et al. ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor (⁶⁸Ga-FAPI) PET for pancreatic adenocarcinoma: data from the ⁶⁸Ga-FAPI PET observational trial [J]. *J Nucl Med*, 2023, 64 (12): 1910-1917. DOI: 10.2967/jnumed.122.264827.
- [17] ZHANG J, HE Q, JIANG S, et al. [¹⁸F] FAPI PET/CT in the evaluation of focal liver lesions with [¹⁸F] FDG non-avidity [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2023, 50 (3): 937-950. DOI: 10.1007/s00259-022-06022-1.
- [18] KÖMEK H, CAN C, GÜZEL Y, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the 18F-FDG PET/CT [J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35 (6): 744-752. DOI: 10.1007/s12149-021-01616-5.
- [19] DENDL K, KOERBER S A, FINCK R, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2021, 48 (12): 4089-4100. DOI: 10.1007/s00259-021-05378-0.
- [20] JIN X, WEI M, WANG S, et al. Detecting fibroblast activation proteins in lymphoma using ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63 (2): 212-217. DOI: 10.2967/jnumed.121.262134.
- [21] ELBOGA U, SAHIN E, CAYIRLI Y B, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]-fapi pet/ct and [¹⁸f]-fdg pet/ct in Multiple Myeloma: Clinical Experience [J]. *Tomography*, 2022, 8 (1): 293-302. DOI: 10.3390/tomography8010024.
- [22] LUO Y, PAN Q, YANG H, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with 68 for imaging IgG4-related disease: comparison to 18 PET/CT [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62 (2): 266-271. DOI: 10.2967/jnumed.120.244723.
- [23] NOTOHAMIPRODJO S, NEKOLLA S G, 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.
- [24] TELO S, FAROLFI A, CASTELLUCCI P, et al. A case of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46-avid and [¹⁸F]F-FDG-negative COVID-19 pneumonia sequelae [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2022, 49 (7): 2452-2453. DOI: 10.1007/s00259-022-05720-0.
- [25] ZHENG S, LIN R, CHEN S, et al. Characterization of the benign lesions with increased ⁶⁸Ga-FAPI-04 uptake in PET/CT [J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35 (12): 1312-1320. DOI: 10.1007/s12149-021-01673-w.
- [26] SYED M, FLECHSIG P, LIERMANN J, et al. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET for diagnostics and advanced targeted radiotherapy in head and neck cancers [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2020, 47 (12): 2836-2845. DOI: 10.1007/s00259-020-04859-y.
- [27] WINDISCH P, RÖHRICH M, REGNER S, et al. Fibroblast activation protein (FAP) specific PET for advanced target volume delineation in glioblastoma [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 150 : 159-163. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.040.
- [28] KOERBER S A, STAUDINGER F, KRATOCHWIL C, et al. The role of 68 PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract: first clinical experience [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61 (9): 1331-1336. DOI: 10.2967/jnumed.119.237016.
- [29] WEGEN S, CLAUS K, LINDE P, et al. Impact of FAPI-46/ dual-tracer PET/CT imaging on radiotherapeutic management in esophageal cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2024, 19 (1): 44. DOI: 10.1186/s13014-024-02430-9.
- [30] WATABE T, LIU Y, KANEDA-NAKASHIMA K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ⁶⁴Cu- and ²²⁵Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61 (4): 563-569. DOI: 10.2967/jnumed.119.233122.
- [31] ASSADI M, REKABPOUR S J, JAFARI E, et al. Feasibility and therapeutic potential of ¹⁷⁷Lu-fibroblast activation protein inhibitor-46 for patients with relapsed or refractory cancers: a preliminary study [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46 (11): e523-e530. DOI: 10.1097/rlu.0000000000003810.
- [32] KUYUMCU S, KOVAN B, SANLI Y, et al. Safety of fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy by a low-dose dosimetric approach using ¹⁷⁷Lu-FAPI04 [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46 (8): 641-646. DOI: 10.1097/rlu.0000000000003667.
- [33] 胡司琦, 张勇. ⁶⁸Ga-PSMA-11 与 ¹⁸F-PSMA-1007 在前列腺癌中的应用 [J]. *新医学*, 2022, 53 (1): 5-9. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.01.002.
- HU S Q, ZHANG Y. Application of ⁶⁸Ga-PSMA-11 and ¹⁸F-PSMA-1007 in prostate cancer [J]. *J New Med*, 2022, 53 (1): 5-9. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.01.002.
- [34] GIESEL F L, KRATOCHWIL C, SCHLITTENHARDT J, et al. Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT in cancer patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2021, 48 (13): 4377-4385. DOI: 10.1007/s00259-021-05307-1.
- [35] LI X, LU N, LIN L, et al. ¹⁸F-FAPI-04 Outperforms ¹⁸F-FDG PET/CT in clinical assessments of patients with pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65 (2): 206-212. DOI: 10.2967/jnumed.123.266283.

(责任编辑: 洪悦民)