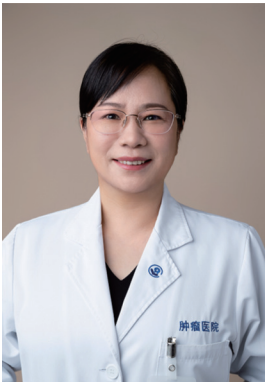


· 专家述评 ·



宋少莉，复旦大学附属肿瘤医院核医学科主任兼上海市质子重离子医院核医学科主任，复旦大学附属肿瘤医院福建分院核医学科主任，上海分子影像探针工程技术研究中心主任。上海市领军人才，上海市优秀技术带头人，上海市最美女医师，复旦大学“钟扬式”好老师。中华医学会核医学分会第十二届委员会肿瘤影像学组副组长，中国核学会核医学医师分会第十届理事会常务理事，中国医师协会核医学医师分会委员，上海市抗癌协会肿瘤核医学专委会主任委员，上海市核学会实验核医学与核药学主任委员，上海市医学会第十届核医学分会副主任委员。担任《肿瘤影像杂志》副主编，《中华核医学与分子影像杂志》和《中国癌症杂志》常委编委。主持国家自然科学基金（含重点）6项，专利15项，商业转化专利5项，在SCI收录期刊上发表论文116余篇。

FAP靶向分子影像探针在疾病检测中的研究进展

王 潇¹，许晓平^{1, 2, 3, 4}，宋少莉^{1, 2, 3, 4}

1. 复旦大学附属肿瘤医院核医学科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 复旦大学生物医学影像研究中心，上海 200032；
3. 上海分子影像探针工程技术研究中心，上海 200032；
4. 核物理与离子束应用教育部重点实验室，复旦大学，上海 200433

[摘要] 核医学分子影像技术凭借其无创性和高灵敏度的特点被广泛应用于肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病等的诊断。成纤维细胞活化蛋白（fibroblast activation protein, FAP）是一种II型丝氨酸蛋白酶，其在90%的恶性实体瘤中高表达。目前以FAP为靶点，已经开发了多种FAP抑制剂（FAP inhibitor, FAPI），其中大多数都具有纳摩尔水平的FAP亲和力以及高FAP选择性，应用于肿瘤的正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）/计算机断层成像（computed tomography, CT）。此外，FAP还在活化的成纤维细胞中高表达，有部分学者探究了FAPI PET/CT在非肿瘤疾病中的应用价值。本文将针对FAP靶向分子影像探针以及在肿瘤疾病和非肿瘤疾病中的研究进展进行述评。

[关键词] 成纤维细胞活化蛋白抑制剂；正电子发射断层成像/计算机断层成像；分子影像；核医学

中图分类号：R737.9；R445.1 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.05.001

Advances in FAP-targeted molecular imaging probes for disease detection WANG Xiao¹, XU Xiaoping^{1,2,3,4}, SONG Shaoli^{1,2,3,4} (1. Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Center for Biomedical Imaging, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Shanghai Engineering Research Center of Molecular Imaging Probes, Shanghai 200032, China; 4. Key Laboratory of Nuclear Physics and Ion-beam Application (MOE), Fudan University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: SONG Shaoli E-mail: shaoli-song@163.com

基金项目：国家自然科学基金重点项目（U23A20465）

通信作者：宋少莉 E-mail: shaoli-song@163.com

[**Abstract**] The molecular imaging technology of nuclear medicine is widely used in the diagnosis of tumors, neurological diseases, cardiovascular diseases and other diseases due to its non-invasiveness and high sensitivity. Fibroblast Activation Protein (FAP) is a type II serine protease that is highly expressed in 90% of malignant solid tumors. A variety of FAP inhibitors (FAPI) have been developed to target FAP, most of which have nanomolar levels of FAP affinity as well as high FAP selectivity for positron emission tomography(PET)/computed tomography(CT) imaging of tumors. In addition to this, FAP is also highly expressed in activated fibroblasts, and some scholars have explored the value of FAPI PET/CT in non-tumor diseases. In this paper, we reviewed the progress of FAP-targeted molecular imaging probes and research in oncologic and non-oncologic diseases.

[**Key words**] Fibroblast activation protein inhibitor; Positron emission tomography/computed tomography; Molecular imaging; Nuclear medicine

成纤维细胞活化蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 是一种在多种病理学状态下表达量显著增加的 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶, 其具有二肽基肽酶 (dipeptidyl peptidase, DPP) 和内肽酶 (endopeptidase, EP) 的活性^[1-2]。FAP由760个氨基酸残基组成, 其中1~4号氨基酸位于细胞质结构域内, 5~25号氨基酸位于跨膜结构域, 26~760号氨基酸则存在于细胞外结构域^[3]。在正常组织中, FAP的表达量很低, 但在癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 中其表达量显著增加^[4-5]。研究^[6]显示, FAP在90%以上的上皮性癌间质中高表达, 同时其表达水平也与多种恶性肿瘤患者的预后密切相关^[7], 这使其成为肿瘤成像和治疗的理想靶点。基于正电子核素标记的FAP抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) /计算机断层成像 (computed tomography, CT) 研究现已成为肿瘤核医学领域中的热点。此之, 有研究^[8-9]表明FAP在纤维化、关节炎等疾病中也呈高表达, 提示FAPI在非肿瘤疾病, 如心肌梗死、类风湿关节炎等疾病的早期诊断及疗效评估中也具有潜在的应用价值。

1 FAPI的发展

基于FAP具有蛋白酶活性的特点, 目前已对FAP的底物及抑制剂进行了大量的研究。

1.1 FAPI先导化合物的发展

Talabostat (又名Val-BoroPro或PT-100) , 是一种基于硼酸结构的FAP蛋白酶活性抑制剂 (图1) , 同时也是第一个进入临床试验的FAP活性抑制剂, 目前已进入 III 期临床研究 (试验登记号: NCT00290017) 。早期研究^[10]表明,

Talabostat能够抑制DPP活性, 从而抑制肿瘤的生长和转移。Talabostat的临床前研究^[10]结果证实其能够抑制多种肿瘤模型小鼠的肿瘤生长, 但在 II 期临床试验^[11]中却未能达到所预期的效果。此外, 在Talabostat和多西他赛联合治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床试验^[12]中, 没有证据表明Talabostat可增强多西他赛在非小细胞肺癌患者中的临床活性, 甚至Talabostat的加入还降低了这些患者的生存率。

Edosada等^[13]在Talabostat的结构基础上引入了对FAP具有较高亲和力的EP底物甘氨酸-L-脯氨酸 (Gly-Pro) , 制备出了新的FAPI (R) - (1- (2-乙酰氨基乙酰基) 吡咯烷-2-基) 硼酸 (Ac-Gly-BoroPro) 。实验结果表明, 相较于其他的脯氨酸内肽酶 (prolyl endopeptidase, PEP) , Ac-Gly-BoroPro表现出选择性抑制FAP的效果, 对DPP8和DPP9表现出显著的选择性, 但对与FAP同源性更高的DPP4和PEP只有适度的选择性。为进一步优化构效关系 (structure activity relationship, SAR) 以提高化合物对DPP4和PEP的选择性, Tran等^[14]对其结构进行了一系列改造, 最终筛选得到对DPP4具有高度选择性的化合物 (R) - (1- (2- (1-氧代异吡啶啉-2-基) 乙酰基) 吡咯烷-2-基) 硼酸 (inhibitor 1) , 为后续的研究拓展了新的思路。

Tsai等^[15]选用inhibitor 1作为先导化合物, 引入了能够抑制DPP4的氰基靶头, 制备出了化合物 (2S) -4, 4-二氟-1- (4- (2- (异吡啶啉-2-基) -2-氧代乙基) -5-氧代吡咯烷-2-甲酰基) 吡咯烷-2-甲腈 (inhibitor 2) 。实验结果表明, 相较于硼酸类FAPI, 氰基类FAPI inhibitor 2具有更高的体内选择性, 具备较好的生物应

用前景。Ryabtsova等^[16]在此基础上借鉴Tran团队的研究思路,对inhibitor 2进行了SAR优化,筛选得到具有高FAP活性和选择性的化合物N-[2-[(2S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]萘-1-甲酰胺(inhibitor 3),同时实验结果也证实了N-酰化甘氨酸-(2-氰基)吡咯烷类FAPI在体内应用方面具有巨大的潜力。

Jansen等^[17]在实验中发现,将N-酰化甘氨酸-(2-氰基)吡咯烷类FAPI中的结构支架改为N-(4-喹啉酰基)甘氨酸-(2-氰基吡咯烷)后得到了新型FAPI(S)-N-(2-(2-氰基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(inhibitor 4)。该化合物具有低纳摩尔FAP亲和力以及高FAP选择性的优势,是一种非常有潜力的FAPI支架。该团队进一步对N-(4-喹啉酰基)甘氨酸-

(2-氰基吡咯烷)类FAPI的SAR进行优化,得到了FAP亲和力更好、选择性更高的化合物(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(UAMC-1110)^[18],该化合物凭借其优异的FAP抑制效果、良好的体外药代动力学特性以及合理的清除半衰期,在后续各类FAPI的研究中都得到了广泛的应用。4-[[4-[[2-[(2S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]氨基甲酰基]喹啉-8-基]氨基]-4-氧代丁酸(OncoFAP)^[19]是一种最新报道的具有超高FAP亲和力($K_d=0.68$ nmol/L)的新型有机配体,研究表明,OncoFAP及其衍生物能够在FAP阳性肿瘤中特异性聚集,并展现出持久的滞留时间。UAMC-1110与OncoFAP两个先导化合物的发现为FAPI的研究翻开了新的篇章。

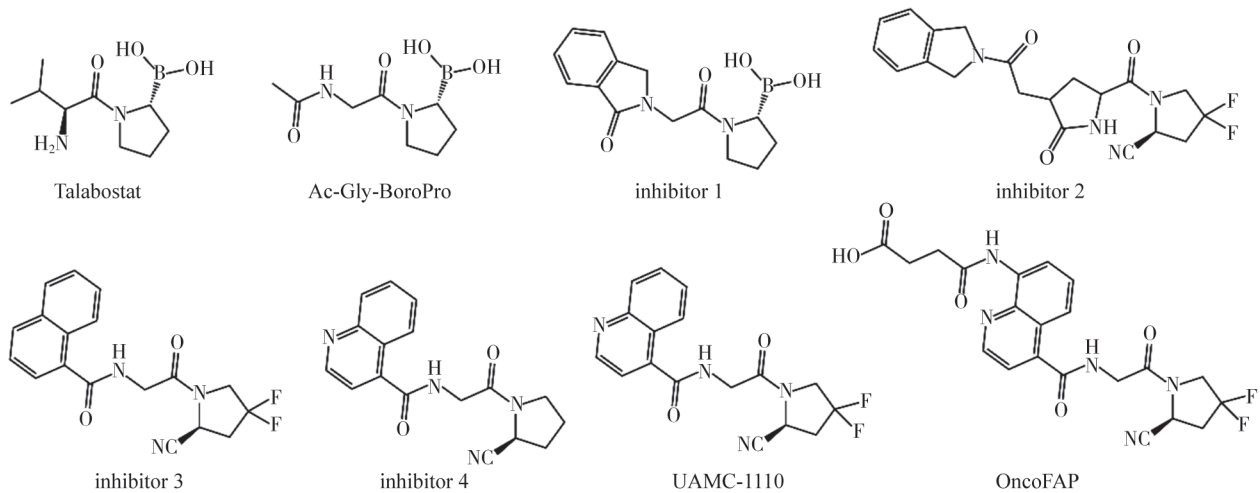


图1 FAPI先导化合物结构示意图

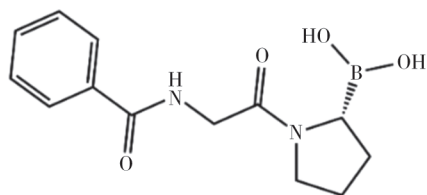
1.2 FAPI分子影像探针的发展

分子影像是应用影像学手段对体内特定分子或靶物质的生物学行为进行定性和定量可视化的一种研究方法。核医学分子影像手段具有无创性和高灵敏度的特点,在包括肿瘤、神经及心血管疾病等众多领域中都得到了广泛的应用^[20]。目前已有多个FAPI核医学分子影像探针在美国临床试验注册库(ClinicalTrials)登记并开展了临床试验(表1)。

表1 在ClinicalTrials登记并开展临床试验的FAPI配体

FAPI配体	核素	临床试验阶段
DOTA-FAPI-04	⁶⁸ Ga	Phase I / II
DOTA-FAPI-46	⁶⁸ Ga	Phase I / II / III
NOTA-FAPI-74	¹⁸ F	Phase I / II / III
DOTA-EB-FAPI	¹⁷⁷ Lu	Phase I
FAPI-XT117	⁶⁴ Cu; ⁶⁸ Ga	Phase I
LNTH-1363S	⁶⁴ Cu	Phase I
PNT-6555	⁶⁸ Ga; ¹⁷⁷ Lu	Phase I
DOTAGA-oncoFAP	⁶⁸ Ga	Phase I

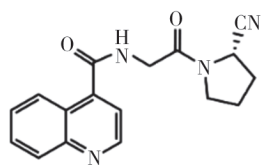
Meletta等^[21]首次将基于硼酸结构的分子影像探针MIP-1232应用于临床研究(图2)。他们利用¹²⁵I核素对MIP-1232进行标记,并对动脉粥样硬化斑块和肿瘤组织进行了放射性示踪研究。然而,在实验过程中,研究人员发现MIP-1232对斑块组织和正常动脉组织的结合力并无显著差异,同时,¹²⁵I-MIP-1232在成像过程中的图像清晰度也不够理想。这些发现限制了该探针在进一步研究中的应用。



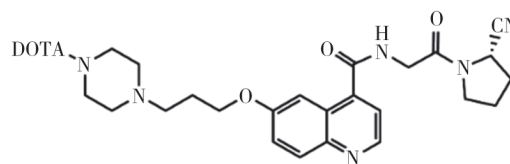
MIP-1232

图2 MIP-1232结构式

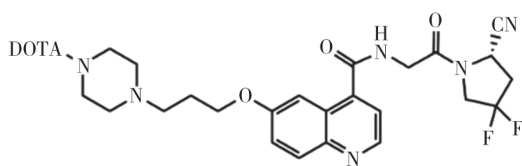
2018年,Loktev等^[22]在UAMC-1110的结构与基础上设计了两个FAPI分子影像探针:FAPI-01和DOTA-FAPI-02,研究发现,相较于FAPI-



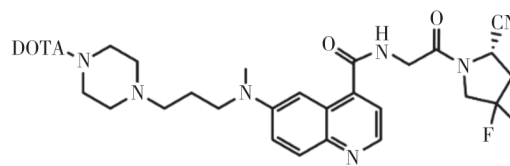
FAPI-01



DOTA-FAPI-02



DOTA-FAPI-04



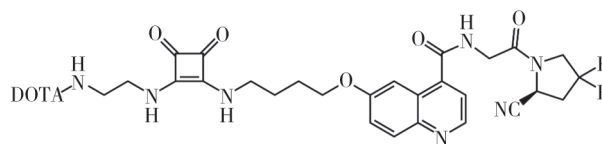
DOTA-FAPI-46

图3 FAPI-01, DOTA-FAPI-02, DOTA-FAPI-04, DOTA-FAPI-46结构示意图

Moon等^[28]在DOTA-FAPI-04分子的基础上设计了具有方酰胺结构的新型FAPI分子:DOTA.SA.FAPI(图4)。该分子通过方酸结构对伯胺的高选择性酰化反应得到,具有反应条件温和、无需保护基团、没有不良反应等优势,能够简化前体的合成工作。同时该团队前期实验^[29]结果也表明,方酰胺结构的引入也会对药物分子的体内药理学性质产生积极的影响。⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPI在HT-29荷瘤小鼠中表现出了高肿瘤摄取率与良

好的肿瘤与背景组织比率。⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-02在与人体FAP结合方面表现出更高的亲和力(图3)。⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-02 PET/CT实验结果表明,该示踪剂在肿瘤中的摄取较高,而在正常组织中的摄取较低,其在荷瘤小鼠模型和临床患者的成像中均得到了高对比度的图像。该团队进一步在15种候选分子中筛选,最终确定了DOTA-FAPI-04^[23]作为最有效的结构。在小鼠异种移植模型中,DOTA-FAPI-04表现出比DOTA-FAPI-02更高的肿瘤摄取率。此外,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04的临床研究^[24-26]显示,该放射性分子影像探针能够在多种类型的恶性肿瘤(包括肉瘤、乳腺癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、头颈部恶性肿瘤、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌)中实现高摄取率,并且能够得到具有高对比度的成像结果。在对DOTA-FAPI-04的结构进行改进以优化其药代动力学特性后,研究小组进一步筛选并发现了一种新的FAPI探针,即DOTA-FAPI-46^[27],它展现出较DOTA-FAPI-04更强的肿瘤与背景组织比率。

好的肿瘤与背景组织比率。Ballal等^[30]在54例患者中进行了与¹⁸F-FDG的头对头比较,⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPI表现出优于¹⁸F-FDG的肿瘤检出效果,是一种有较好应用前景的FAPI分子影像探针。



DOTA.SA.FAPI

图4 DOTA.SA.FAPI结构示意图

DOTAGA-OncoFAP是Millul等^[19]在OncoFAP的结构基础上设计的FAPI分子(图5),他们在SK-RC-52.hFAP荷瘤小鼠中观察到了DOTAGA-OncoFAP优异的FAP靶向性以及长效的肿瘤滞留时间,这为OncoFAP类FAPI分子影像探针的后续研究奠定了基础。复旦大学附属肿瘤医院宋少莉教授团队^[31]在DOTAGA-OncoFAP的基础上设计了DOTAGA-FAPI-FUSCC-II结构,该配体在体外表现出

较DOTA-FAPI-04更高的FAP结合亲和力。HT-1080-FAP荷瘤鼠的PET显像结果表明,⁶⁸Ga-DOTAGA-FAPI-FUSCC-II在注射后0.5~2.0 h的肿瘤摄取值均高于⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04,同时所有正常器官中都表现出显著较低的活性,尤其是在肝脏、大脑、血液和肌肉部位,这使得⁶⁸Ga-DOTAGA-FAPI-FUSCC-II具有理想的肿瘤与背景组织比率和优良的图像对比度,具有较好的应用前景。

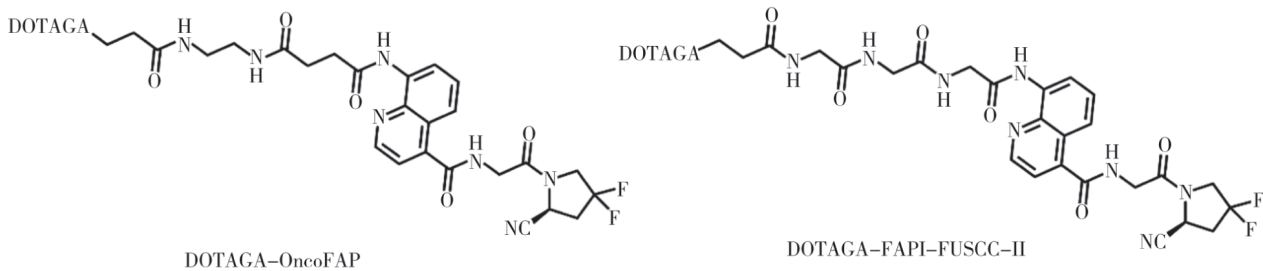


图5 DOTAGA-OncoFAP及DOTAGA-FAPI-FUSCC-II结构示意图

随着¹⁸F生产设备和标记技术的发展,¹⁸F-FAPI凭借其更高的图像对比度、更优的药代动力学性质、更多的药物生产量等特点,受到了研究者的关注。Giesel等^[32]设计了一款能够进行Al¹⁸F标记的FAPI分子影像探针NOTA-FAPI-74(图6)。临床试验结果表明,Al¹⁸F-NOTA-FAPI-74在注射后1 h呈现出最佳肿瘤与背景对比度,同时该探针在肺癌诊断和

肺癌部位小病变的检测方面体现出一定的应用价值。北京大学肿瘤医院杨志教授团队^[33]通过对DOTA-FAPI-04进行改造,得到了NOTA-FAPI-42。Al¹⁸F-NOTA-FAPI-42在U87MG荷瘤小鼠中显示出优异的成像效果。此外,Al¹⁸F-NOTA-FAPI-42可以通过使用自动合成装置进行高放射性的批量生产,使其成为⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04有前途的替代品。

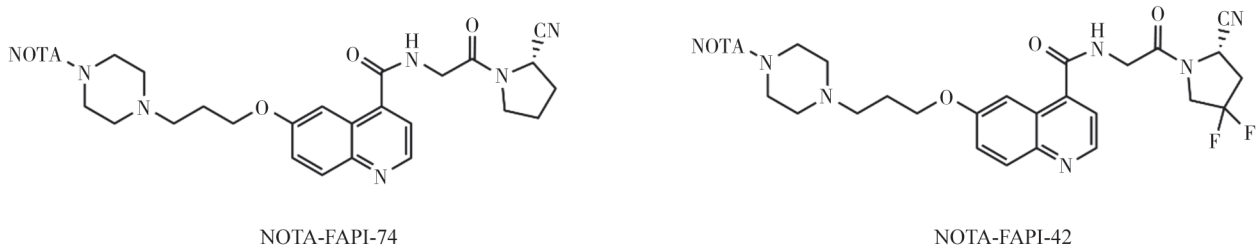


图6 NOTA-FAPI-74及NOTA-FAPI-42结构示意图

肿瘤中相对快速的清除限制了小分子FAPI药物在靶向放射性核素治疗(targeted radionuclide therapy, TRT)中的使用,为了使FAPI放射性药物在TRT中具有更好的效果,Loktev等^[27]通过化学结构优化,开发了DOTA-FAPI-21,以进一步增加肿瘤的摄取和保留,从而提升治疗效果(图7)。实验结果表明,¹⁷⁷Lu-DOTA-

FAPI-21在注射后24 h仍具有较高的肿瘤摄取 $[(6.03 \pm 0.68) \%ID/g]$,远高于¹⁷⁷Lu-DOTA-FAPI-46 $[(2.29 \pm 0.16) \%ID/g]$ 与¹⁷⁷Lu-DOTA-FAPI-04 $[(2.86 \pm 0.31) \%ID/g]$ 。但DOTA-FAPI-21在口腔黏膜、甲状腺、腮腺和颌下腺中的不明原因高摄取阻碍了其进一步的应用研究。

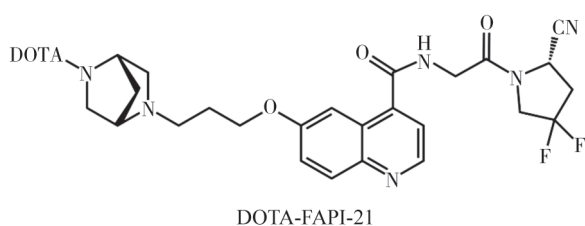


图7 DOTA-FAPI-21结构示意图

将FAPI分子进行多聚体化是目前许多研究人员为增强肿瘤摄取和延长体内半衰期所尝试的一个方向。Moon等^[34]首先报道了DOTA.SA.FAPI的二聚体DOTAGA. (SA.FAPI)₂的相关工作(图8)。相较于DOTA.SA.FAPI单体,二聚体DOTAGA. (SA.FAPI)₂对FAP的亲和力及抑制性并没有显著的差别。同时在患者体内也观察到⁶⁸Ga-DOTAGA. (SA.FAPI)₂的肿瘤摄取与体内滞留时间显著高于⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPI。厦门大学附属第一医院陈皓鋆教授团队^[35]在DOTA-FAPI-46的基础上,设计了一种新型二聚体DOTA-2P (FAPI)₂。实验结果表明,多价策略并未损害DOTA-2P (FAPI)₂的FAP结合亲和力,与单体相比,二聚体表现出更强的肿瘤摄取和更长的肿瘤滞留时间。同时研究者们发现,在注射后4 h,⁶⁸Ga-DOTA-2P (FAPI)₂在患者血池中的保留量仍然很高,这使得DOTA-2P (FAPI)₂成为TRT应用中有吸引力的FAPI分子。除了同源性二聚体外,南方医科大学南方医院胡孔珍副研究员团队^[36]还在DOTA-FAPI-04和NOTA-FAPI-42结构的基础上开发了异种FAPI二聚体ND-bisFAPI。实验结果表明,ND-bisFAPI的FAP抑制能力是单体DOTA-FAPI-04的8倍。在Micro-PET实验中观察到,Al ¹⁸F-ND-bisFAPI在A549-FAP和U87MG荷瘤小鼠中比Al ¹⁸F-NOTA-FAPI-42具有更高的肿瘤摄取。同时,生物分布结果表明,在注射24 h后,¹⁷⁷Lu-ND-bisFAPI在A549-FAP荷瘤小鼠中的肿瘤摄取也明显高于¹⁷⁷Lu-DOTA-FAPI-04,肿瘤滞留时间也 longer。但值得注意的是,¹⁷⁷Lu-ND-bisFAPI在非靶向组织和器官中的摄取量也高于¹⁷⁷Lu-DOTA-FAPI-04,这可能导致更高的体内毒性。DOTAGA-BiOncoFAP^[37]是在DOTAGA-OncoFAP结构的基础上开发的同源二聚体。该二聚体在保留了单体超高亲和力的同时,在肿瘤部位中显示出更长的滞留时间,具有良好的肿瘤与背

景组织比率,在TRT中具有较好的应用前景。

将FAPI分子与白蛋白结合剂相偶联来延长体内滞留时间是另一种行之有效的方法。北京大学刘志博教授团队^[38]首先报道了有关FAPI-C16和FAPI-C12的相关工作(图9)。该团队选用月桂酸(C12)和棕榈酸(C16)作为白蛋白结合剂与DOTA-FAPI-04偶联,分别得到两种白蛋白结合FAPI:FAPI-C12和FAPI-C16。将这两种分子进行放射性标记后在体外和体内进行了全面研究。体外实验结果表明,FAPI-C12和FAPI-C16的FAP亲和力与DOTA-FAPI-04相比没有显著的差别。在HT-1080-FAP荷瘤小鼠Micro-PET实验中观察到,⁸⁶Y-FAPI-C12在注射后1 h肿瘤摄取达到最高,而后随着时间的推移逐渐下降。⁸⁶Y-FAPI-C12的血池和肝脏摄取也观察到类似的趋势。相比之下,⁸⁶Y-FAPI-C16的肿瘤摄取在注射后1~12 h内逐渐增加,而后随着时间的推移逐渐下降。¹⁷⁷Lu-FAPI-C12、¹⁷⁷Lu-FAPI-C16和¹⁷⁷Lu-DOTA-FAPI-04的单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)对比与Micro-PET中观察到的相似,¹⁷⁷Lu-FAPI-C16的肿瘤滞留时间远优于¹⁷⁷Lu-FAPI-C12。然而,¹⁷⁷Lu-FAPI-C16在肝脏部位也具有较高的摄取,这可能在高剂量TRT研究中引起毒性。该团队后续又将DOTA-FAPI-04分别与白蛋白结合剂4-(对碘苯基)丁酸和截短的埃文斯蓝相偶联,得到TEFAPI-06和TEFAPI-07结构^[39]。结合力测定结果表明,TEFAPI-06和TEFAPI-07的FAP结合能力较DOTA-FAPI-04差别不大。在HT-1080-FAP荷瘤小鼠Micro-PET实验中观察到,⁸⁶Y-TEFAPI-06在注射后18 h达到肿瘤摄取峰值,⁸⁶Y-TEFAPI-07在注射后8 h达到肿瘤摄取峰值,两个探针在注射后36 h仍观察到肿瘤部位的显著摄取。¹⁷⁷Lu-TEFAPI-06和¹⁷⁷Lu-TEFAPI-07的生物分布结果与Micro-PET中观察到的相似,在注射后96 h,两个探针在肿瘤部位仍有较高摄取(分别为7.33 ± 2.28 %ID/g和7.57 ± 2.68 %ID/g)。但在PET和SPECT中都观察到TEFAPI-07的肾脏摄取量明显高于TEFAPI-06,并且随着时间的推移,TEFAPI-07从肾脏中没有明显的清除,这可能会引发TRT应用中的不良反应。

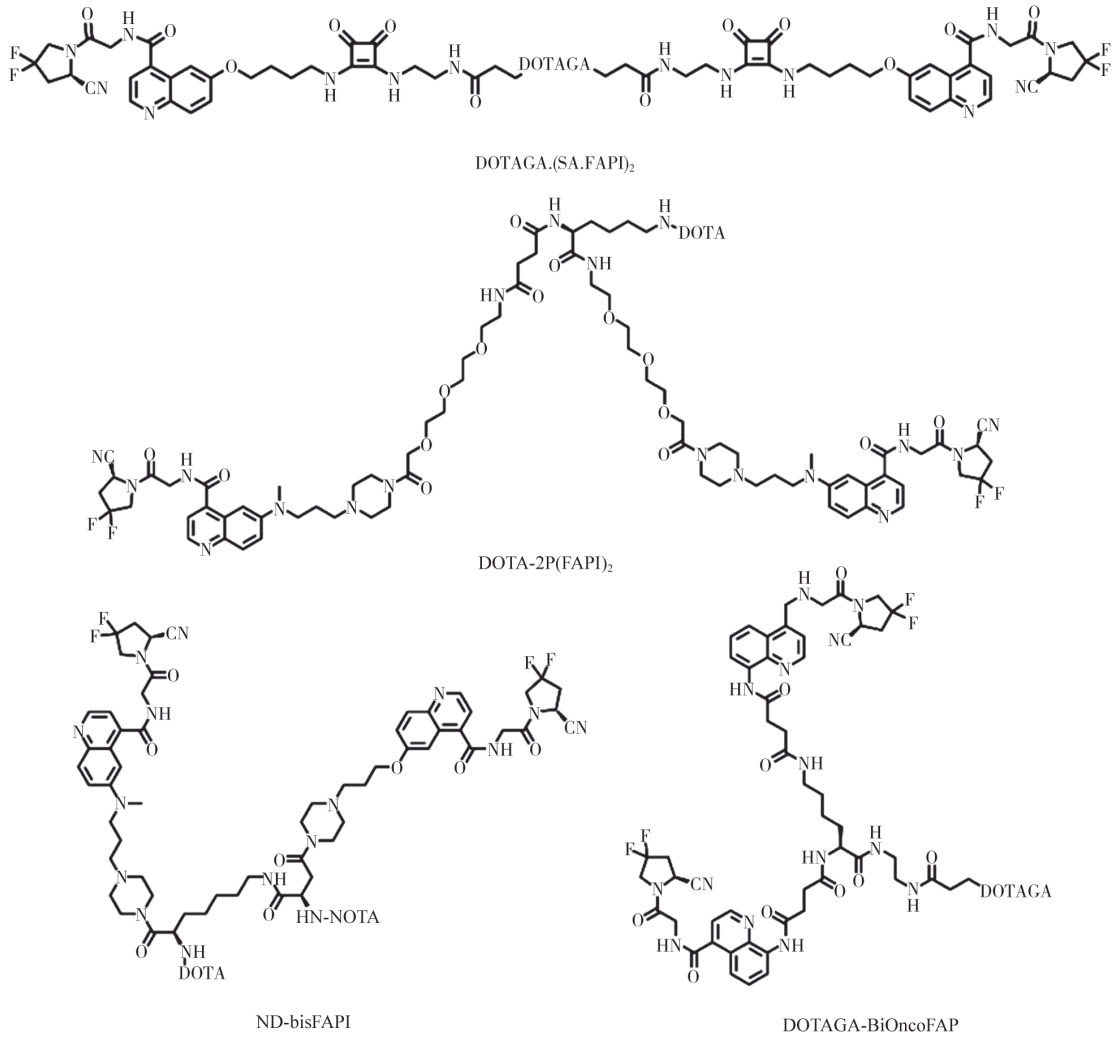


图8 DOTAGA. (SA.FAPI)₂, DOTA-2P (FAPI)₂, ND-bisFAPI, DOTAGA-BiOncoFAP结构示意图

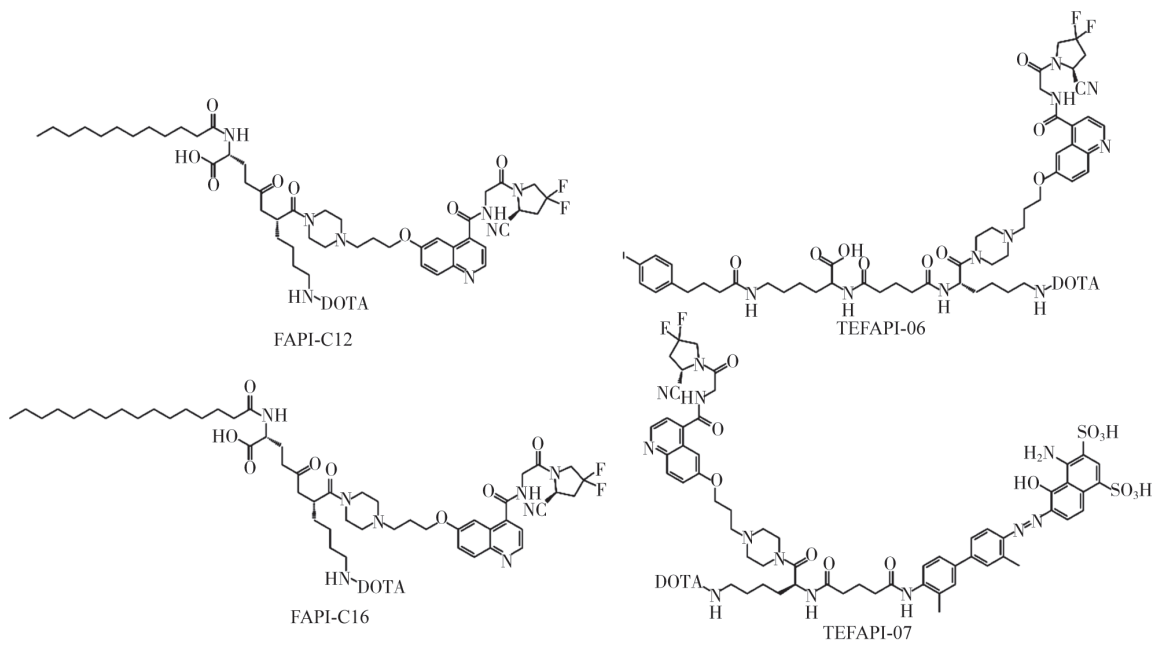


图9 FAPI-C16, FAPI-C12, TEFAPI-06, TEFAPI-07结构示意图

最近, 北京大学刘志博教授团队^[40]报道了一种新型的共价靶向策略以延长肿瘤组织对于TRT药物的摄取(图10)。该团队通过将基于硫(VI)氟化物交换(SuFEx)化学的结构与DOTA-FAPI-04偶联以防止肿瘤清除过快。当放

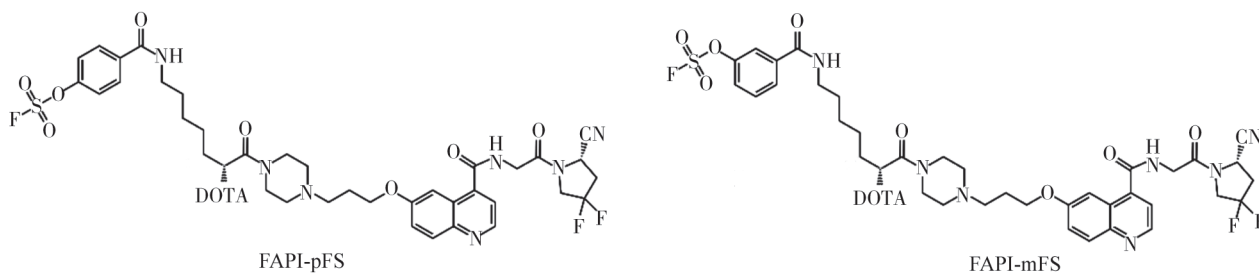


图10 FAPI-pFS, FAPI-mFS结构示意图

2 FAPI在肿瘤疾病中的研究进展

CAF是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中丰度最高的一类细胞, 也是TME的重要组成部分^[41]。CAF在大多数实体瘤的病理生理学过程中扮演着关键角色, 特别是细胞外基质的合成和重塑^[42-43]。相较于肿瘤细胞, CAF显示出更高的基因组稳定性, 并且更不容易发生治疗耐药性^[44-46]。FAPI凭借其对于CAF的高特异性靶向能力, 目前在多种肿瘤疾病的诊断中得到了广泛的应用^[25]。接下来将对FAPI在几类有代表性的肿瘤疾病诊断中的应用进行介绍。

2.1 肝胆肿瘤

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝内胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是常见的原发性肝癌类型^[47]。在临床上, 利用¹⁸F-FDG进行原发性肝癌的分子影像学检查存在一定的局限性, 其灵敏度并不理想^[48]。为了解决这一问题, 研究人员探索了¹¹C-醋酸盐、¹¹C-胆碱和⁶⁸Ga-PSMA-11等放射性示踪剂在HCC检查中的潜在应用^[49-51]。随着FAPI分子影像探针研究的深入, 学者们也开始利用这些探针对HCC和CCA进行成像研究。

Shi等^[52]对25例可能罹患肝脏恶性肿瘤的患者进行了⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT成像, 以评价FAPI作为分子影像探针在检测病灶方面的效果。研究发现, 在肝脏恶性病变区域, ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04呈现出显著的高摄取, 其最大

放射性药物与靶标蛋白特异性结合后, SuFEX弹头能够与靶标蛋白口袋中的酪氨酸等多种氨基酸反应, 使放射性药物长时间与靶标蛋白结合以增强TRT效果, 该策略为研究者们开拓了一个新的研究方向。

标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})为 8.36 ± 4.21 , 肿瘤背景比值(tumor-to-background ratio, TBR)为 13.15 ± 9.48 。对这些患者的活检样本进行免疫组织化学分析后发现, 75%的原发性HCC显示出明显的FAP表达, 特别是在分化程度较低的肿瘤中FAP表达更为显著。该研究小组进一步对17例原发性肝癌患者进行了⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT与¹⁸F-FDG PET/CT的对比研究^[53], 结果显示两种方法的特异度相当, 但⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04灵敏度更高, 其PET/CT的 SUV_{max} 和TBR均较¹⁸F-FDG PET/CT有显著提高。厦门大学附属第一医院陈皓黎教授团队^[54]在涉及更多样本的研究中也得出了一致的结论。在原发性肝脏肿瘤的检测中, ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT的灵敏度达到了96%, 与增强CT(96%)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)(100%)相比具有可比性, 而¹⁸F-FDG PET/CT的灵敏度为65%, 相对较低。

2.2 胰腺癌

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)以其高死亡率而为人所知, 主要原因在于目前缺乏有效的胰腺癌诊断技术, 多数患者在确诊时疾病已进展至晚期^[55]。研究显示, 在70%~75%的PDAC患者中都检测到FAP的高水平表达^[56], 且FAP的表达与PDAC的结缔组织增生及肿瘤转移密切相关^[57]。

Röhrich等^[58]对19例PDAC患者进行了⁶⁸Ga-

DOTA-FAPI-04和⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-46 PET/CT检查,以评估其对临床分期的影响。结果表明,这两种PET/CT技术使其中10例患者(占52.6%)的肿瘤淋巴结转移(tumor-node-metastases, TNM)分期发生了变化。此外,研究者还指出,考虑到对示踪剂吸收动力学的差异,采用延迟成像时间点的⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04和⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-46 PET/CT有助于区分胰腺导管腺癌与胰腺炎。

2.3 结直肠癌和其他胃肠道恶性肿瘤

研究^[59]显示,诸如憩室炎、炎症性肠病、结核病、术后的炎症反应以及肠道的生理性吸收等多样条件均可能削弱¹⁸F-FDG PET/CT在识别胃肠道恶性肿瘤方面的效果,而FAP的高表达水平与结直肠癌的肿瘤分期、侵袭性及较差的患者预后密切相关。

Kömek等^[60]对39例结直肠癌患者进行了⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT与¹⁸F-FDG PET/CT的直接比较研究,结果表明,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT在识别原发性肿瘤和淋巴结转移方面具有更高的灵敏度。厦门大学附属第一医院陈皓鋆教授团队^[61]进行的临床试验佐证了这一发现,他们在35例结直肠癌、胃癌和十二指肠癌患者的研究中也得出了相似的结论。

2.4 脑瘤

¹⁸F-FDG在脑瘤检查中的使用会受到脑部高生理性摄取的干扰^[62]。而FAP的表达量与神经胶质瘤的分级密切相关^[63],这使得FAPI分子影像探针成为探测脑瘤的优选示踪剂。四川省肿瘤医院程祝忠教授团队^[64]对12例胶质母细胞瘤患者进行了Al ¹⁸F-NOTA-FAPI-04 PET/CT,以评价其在病灶检测上的有效性,研究结果显示,虽然Al ¹⁸F-NOTA-FAPI-04 PET/CT在检测胶质母细胞瘤方面不如MRI敏感,但其检测结果的阳性预测值(positive predictive value, PPV)达到了100%,这可能有助于辨别MRI所发现的不确定性病灶。

2.5 头颈部恶性肿瘤

¹⁸F-FDG PET/CT在头颈部恶性肿瘤的诊断中由于特异性不足而受限。相比之下,FAPI PET/CT因具有更佳的图像对比度,能在一定程度上

弥补¹⁸F-FDG PET/CT的缺憾。Syed等^[65]对14例头颈部恶性肿瘤患者进行了⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04成像,结果在所有肿瘤部位均检测到了高度的放射性示踪剂摄取,并且背景信号较低,这突显了FAPI分子影像探针在头颈部恶性肿瘤的诊断及治疗监测中的潜在重要性。

2.6 乳腺癌和其他妇科恶性肿瘤

CAF在乳腺肿瘤微环境中极为丰富,这一特点让FAPI分子影像探针在乳腺癌的诊断中具有应用潜力。Kömek等^[66]对20例经过组织病理学检查确诊的乳腺癌患者进行了⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT和¹⁸F-FDG PET/CT显像的对比分析,研究发现,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT在检测原发性乳腺病变方面的特异度与¹⁸F-FDG PET/CT相当,但其灵敏度更高,⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04在原发性乳腺病变、淋巴结、肺和骨转移的SUV_{max}均显著高于¹⁸F-FDG。

Dendl等^[69]对31例患有不同妇科恶性肿瘤的患者进行了⁶⁸Ga-FAPI PET/CT显像,并与¹⁸F-FDG PET/CT进行了比较。结果显示,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT的TBR高于¹⁸F-FDG PET/CT,为妇科肿瘤的分期和随访提供了一种具有潜力的成像技术。

3 FAPI在非肿瘤疾病中的研究进展

成人健康组织中的FAP表达可以忽略不计^[68]。但是,参与伤口愈合、组织重塑、纤维化、退行性改变、关节炎过程和动脉粥样硬化的活化成纤维细胞同样会存在FAP的高表达。越来越多的证据表明,FAPI分子影像探针也可在多种非肿瘤疾病中得到应用。

3.1 心血管疾病

心肌纤维化在肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)的进展中起着重要作用。首都医科大学附属北京朝阳医院杨敏福教授团队^[69]的研究表明,HCM患者的心肌对于FAPI分子影像探针的摄取高于健康对照。同时,心肌组织对于Al ¹⁸F-NOTA-FAPI-04的摄取情况与5年心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的风险呈现正相关趋势。

心肌梗死后心脏过度纤维化是导致心力衰竭的主要原因,同时也是引发心肌梗死患者死亡的主要

一大因素。Tillmanns等^[70]发现在心肌梗死后, FAP在心肌梗死周围区域的表达会显著增加, 通常在心肌梗死后的第7天达到峰值。Kessler等^[71]在一项研究中对10例急性心肌梗死患者进行了⁶⁸Ga-FAPI-46 PET/CT, 结果发现, 在9例患者中, PET/CT显示的心肌梗死区域与冠状动脉造影的结果一致, 心梗病灶对 FAPI的摄取与血清肌酸激酶峰值呈显著正相关关系 ($r=0.90$, $P<0.01$)。

3.2 免疫球蛋白G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 相关疾病

IgG4是人体免疫系统产生的一类抗体。在正常情况下, IgG4在体内具有正常功能, 但在IgG4相关疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 中, IgG4会在某些器官中异常蓄积并导致损伤, 通常表现为肿瘤样肿块或多器官无痛性肿大, 其病理学特征主要表现为致密的淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎。北京协和医院李方教授团队^[72]对26例IgG4-RD患者进行了¹⁸F-FDG与⁶⁸Ga-FAPI PET/CT显像对比。结果表明, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT的检出率高于¹⁸F-FDG, 特别是对在胰腺、胆管、肝脏、泪腺和唾液腺中的病灶具有良好的检出效果。

3.3 肝纤维化

肝纤维化是肝脏在面对各种慢性损伤时所启动的一种自我修复机制, 这些损伤包括由病毒造成的感染 (例如乙型和丙型肝炎)、长期饮酒、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病以及遗传性肝病等。在这些情形下, 以胶原蛋白为主的肝脏细胞外基质成分会过度沉积, 导致正常肝组织结构的破坏和功能障碍, 早期诊断和治疗对于预防肝纤维化进展为肝硬化至关重要。华中科技大学同济医学院附属协和医院兰晓莉教授团队^[73]对26例被诊断为疑似患有肝纤维化的患者进行了⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT, 以评估探针的摄取与组织学炎症分级和纤维化分期的关联, 结果表明肝脏部位对放射性探针的摄取与炎症分级及纤维化阶段呈中度相关性, ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT在初步临床试验中显示出对肝纤维化无创可视化和动态监测的巨大潜力。

3.4 肺纤维化

肺纤维化是一种慢性、进行性的肺部疾病, 其特征是肺组织内纤维化物质的异常积累, 导致肺功能逐渐丧失。Mori等^[74]在8例特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者中探究了Al ¹⁸F-NOTA-FAPI-74的疾病检出能力, 结果表明肺功能受损的患者表现出更高的纤维化活性体积, 其相应的肺面积也表现出高放射性探针摄取。

3.5 肾纤维化

肾纤维化是肾脏疾病中一种常见的病理学改变, 它涉及到肾脏正常结构的破坏和细胞外基质的异常积累。这种病变通常是由慢性炎症或反复的肾脏损伤引起的, 可以导致肾功能逐渐丧失, 最终可能发展为肾功能衰竭。西南医科大学附属医院陈跃教授团队^[75]对13例经肾穿刺活检证实为肾纤维化的患者进行了⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT, 几乎所有患者都显示出放射性探针的高摄取, 这表明FAPI类探针可应用于肾纤维化的诊断。

3.6 关节炎疾病

北京协和医院李方教授团队^[76]对20例类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者进行了⁶⁸Ga-FAPI PET/CT, 以评估其在RA检测中的作用, 结果表明, 在接受⁶⁸Ga-FAPI PET/CT注射的类风湿关节炎患者中, 其关节损耗程度与疾病的临床进展呈正相关。

3.7 克罗恩病

肠纤维化是克罗恩病进展的组织病理学特征。北京协和医院李方教授团队^[77]的研究结果表明, 克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 患者病灶部位能够特异性地摄取FAPI分子影像探针。西南医科大学附属医院黄占文教授团队^[78]后续使用⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04对16例CD患者进行PET/CT, 以评估其效果, 结果表明, ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT在CD病变检测方面优于CT小肠造影。

4 总结与展望

FAPI作为一种新型的分子探针, 已经在多种肿瘤疾病的诊断领域中展现出了显著的潜力。FAPI通过靶向肿瘤微环境中的FAP, 在多种上皮性肿瘤中实现了高特异性的成像效果。⁶⁸Ga-FAPI

PET/CT技术已经被证明在肿瘤检测、分期和治疗效果评估中具有较高的灵敏度和特异性，尤其在肝脏、胰腺和胃肠道肿瘤中表现出色。此外，FAPI在非肿瘤性疾病如心肌梗死、类风湿性关节炎和CD等的诊断中也显示出应用前景。

随着研究的深入，FAPI的应用正在不断扩展。使用治疗性核素标记的FAPI，如¹⁷⁷Lu-FAPI，已经在临床前研究中显示出对肿瘤的抑制效果，为TRT提供了新的可能性。目前研究人员还在探索通过多聚体化策略来提高FAPI的肿瘤摄取和滞留时间，以增强其治疗效果。

未来，FAPI的发展将集中在以下几个方面：首先，优化FAPI的放射性核素标记，以提高其在肿瘤中的摄取和滞留时间，从而提高成像和治疗的效果。其次，扩大FAPI PET在不同类型肿瘤中的应用，并通过多中心、大样本的临床试验验证其诊断和治疗的有效性。此外，FAPI在非肿瘤性疾病中的应用也是一个重要的研究方向，如心肌损伤后的心肌重塑，肝脏及肾脏纤维化等，以提供无创可视的诊断方法。随着核素供应支持、研发技术发展及监管政策的推动，FAPI有望在肿瘤诊断和治疗中发挥更大的作用，并可能开创核素靶向诊疗的新时代。

【利益冲突声明】所有作者均声明不存在利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] HAMSON E J, KEANE F M, THOLEN S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(5/6): 454-463.
- [2] REZAEI S, GHARAPAPAGH E, DABIRI S, et al. Theranostics in targeting fibroblast activation protein bearing cells: progress and challenges [J]. *Life Sci*, 2023, 329: 121970.
- [3] SONG P F, PAN Q, SUN Z H, et al. Fibroblast activation protein alpha: comprehensive detection methods for drug target and tumor marker [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 354: 109830.
- [4] GARIN-CHESSA P, OLD L J, RETTIG W J. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(18): 7235-7239.
- [5] RETTIG W J, GARIN-CHESSA P, BERESFORD H R, et al. Cell-surface glycoproteins of human sarcomas: differential expression in normal and malignant tissues and cultured cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85(9): 3110-3114.
- [6] ALTMANN A, HABERKORN U, SIVEKE J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 160-167.
- [7] NURMIK M, ULLMANN P, RODRIGUEZ F, et al. In search of definitions: cancer-associated fibroblasts and their markers [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(4): 895-905.
- [8] HIGUCHI T, SERFLING S E, LEISTNER D M, et al. FAPI-PET in cardiovascular disease [J]. *Semin Nucl Med*, 2024, 54(5): 747-752.
- [9] MORI Y, DENDL K, CARDINALE J, et al. FAPI PET: Fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease [J]. *Radiology*, 2023, 306(2): e220749.
- [10] ADAMS S, MILLER G T, JESSON M I, et al. PT-100, a small molecule dipeptidyl peptidase inhibitor, has potent antitumor effects and augments antibody-mediated cytotoxicity via a novel immune mechanism [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5471-5480.
- [11] NARRA K, MULLINS S R, LEE H O, et al. Phase II trial of single agent Val-boroPro (Talabostat) inhibiting fibroblast activation protein in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(11): 1691-1699.
- [12] EAGER R M, CUNNINGHAM C C, SENZER N, et al. Phase II trial of talabostat and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2009, 21(6): 464-472.
- [13] EDOSADA C Y, QUAN C, WIESMANN C, et al. Selective inhibition of fibroblast activation protein protease based on dipeptide substrate specificity [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(11): 7437-7444.
- [14] TRAN T, QUAN C, EDOSADA C Y, et al. Synthesis and structure-activity relationship of N-acyl-Gly-, N-acyl-Sar- and N-blocked-boroPro inhibitors of FAP, DPP4, and POP [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(5): 1438-1442.
- [15] TSAI T Y, YEH T K, CHEN X, et al. Substituted 4-carboxymethylpyroglutamic acid diamides as potent and selective inhibitors of fibroblast activation protein [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(18): 6572-6583.
- [16] RYABTSOVA O, JANSEN K, VAN GOETHEM S, et al. Acylated Gly-(2-cyano)pyrrolidines as inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) and the issue of FAP/prolyl oligopeptidase (PREP)-selectivity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(10): 3412-3417.
- [17] 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.
- [18] JANSEN K, HEIRBAUT L, VERKERK R, et al. Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(7): 3053-3074.
- [19] MILLUL J, BASSI G, MOCK J, et al. An ultra-high-affinity small organic ligand of fibroblast activation protein for tumor-targeting applications [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021,

- 118(16): e2101852118.
- [20] WEBER W A, CZERNIN J, ANDERSON C J, et al. The future of nuclear medicine, molecular imaging, and theranostics [J] . J Nucl Med, 2020, 61(Suppl 2): 263S–272S.
- [21] MELETTA R, MÜLLER HERDE A, CHIOTELLIS A, et al. Evaluation of the radiolabeled boronic acid–based FAP inhibitor MIP–1232 for atherosclerotic plaque imaging [J] . Molecules, 2015, 20(2): 2081–2099.
- [22] LOKTEV A, LINDNER T, MIER W, et al. A tumor–imaging method targeting cancer–associated fibroblasts [J] . J Nucl Med, 2018, 59(9): 1423–1429.
- [23] 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.
- [24] KRATOCHWIL C, FLECHSIG P, LINDNER T, et al. ^{68}Ga –FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer [J] . J Nucl Med, 2019, 60(6): 801–805.
- [25] ÇERMİK T F, ERGÜL N, YILMAZ B, et al. Tumor imaging with ^{68}Ga –DOTA–FAPI–04 PET/CT: comparison with ^{18}F –FDG PET/CT in 22 different cancer types [J] . Clin Nucl Med, 2022, 47(4): e333–e339.
- [26] ZHOU X, WANG S L, XU X X, et al. Higher accuracy of [^{68}Ga] Ga–DOTA–FAPI–04 PET/CT comparing with 2–[^{18}F] FDG PET/CT in clinical staging of NSCLC [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8): 2983–2993.
- [27] LOKTEV A, LINDNER T, BURGER E M, et al. Development of fibroblast activation protein–targeted radiotracers with improved tumor retention [J] . J Nucl Med, 2019, 60(10): 1421–1429.
- [28] Moon E S, Elvas F, Vliegen G, et al. Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA(5m) chelators [J] . EJNMMI Radiopharm Chem, 2020, 5(1):19.
- [29] GREIFENSTEIN L, ENGELBOGEN N, LAHNIF H, et al. Synthesis, labeling and preclinical evaluation of a squaric acid containing PSMA inhibitor labeled with ^{68}Ga : a comparison with PSMA–11 and PSMA–617 [J] . ChemMedChem, 2020, 15(8): 695–704.
- [30] BALLAL S, YADAV M P, MOON E S, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, dosimetry of [^{68}Ga] Ga–DOTA.SA.FAPI, and the head–to–head comparison with [^{18}F] F–FDG PET/CT in patients with various cancers [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(6): 1915–1931.
- [31] DU X Y, GU B X, WANG X, et al. Preclinical evaluation and a pilot clinical positron emission tomography imaging study of [^{68}Ga] Ga–FAPI–FUSCC–II [J] . Mol Pharm, 2024, 21(2): 904–915.
- [32] GIESEL F L, ADEBERG S, SYED M, et al. FAPI–74 PET/CT using either ^{18}F –AIF or cold–kit ^{68}Ga labeling: biodistribution, radiation dosimetry, and tumor delineation in lung cancer patients [J] . J Nucl Med, 2021, 62(2): 201–207.
- [33] WANG S L, ZHOU X, XU X X, et al. Clinical translational evaluation of Al ^{18}F –NOTA–FAPI for fibroblast activation protein–targeted tumour imaging [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(13): 4259–4271.
- [34] MOON E S, BALLAL S, YADAV M P, et al. Fibroblast activation protein (FAP) targeting homodimeric FAP inhibitor radiotheranostics: a step to improve tumor uptake and retention time [J] . Am J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 11(6): 476–491.
- [35] ZHAO L, CHEN J H, PANG Y Z, et al. Development of fibroblast activation protein inhibitor–based dimeric radiotracers with improved tumor retention and antitumor efficacy [J] . Mol Pharm, 2022, 19(10): 3640–3651.
- [36] LI H S, YE S M, LI–LI, et al. ^{18}F – or ^{177}Lu –labeled bivalent ligand of fibroblast activation protein with high tumor uptake and retention [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8): 2705–2715.
- [37] GALBIATI A, ZANA A, BOCCI M, et al. A dimeric FAP–targeting small–molecule radioconjugate with high and prolonged tumor uptake [J] . J Nucl Med, 2022, 63(12): 1852–1858.
- [38] ZHANG P, XU M X, DING J, et al. Fatty acid–conjugated radiopharmaceuticals for fibroblast activation protein–targeted radiotherapy [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(6): 1985–1996.
- [39] XU M X, ZHANG P, DING J, et al. Albumin binder–conjugated fibroblast activation protein inhibitor radiopharmaceuticals for cancer therapy [J] . J Nucl Med, 2022, 63(6): 952–958.
- [40] CUI X Y, LI Z, KONG Z R, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy [J] . Nature, 2024, 630(8015): 206–213.
- [41] LIU T Y, ZHOU L L, LI D N, et al. Cancer–associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment [J] . Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 60.
- [42] KARAGIANNIS G S, POUTAHIDIS T, ERDMAN S E, et al. Cancer–associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue [J] . Mol Cancer Res, 2012, 10(11): 1403–1418.
- [43] ERDOGAN B, WEBB D J. Cancer–associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis [J] . Biochem Soc Trans, 2017, 45(1): 229–236.
- [44] PARAISO K H T, SMALLEY K S M. Fibroblast–mediated drug resistance in cancer [J] . Biochem Pharmacol, 2013, 85(8): 1033–1041.
- [45] BU L K, BABA H, YASUDA T, et al. Functional diversity of cancer–associated fibroblasts in modulating drug resistance [J] . Cancer Sci, 2020, 111(10): 3468–3477.
- [46] ERIN N, GRAHOVAC J, BROZOVIC A, et al. Tumor microenvironment and epithelial–mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance [J] . Drug Resist Updat, 2020, 53: 100715.
- [47] BALOGH J, VICTOR D 3rd, ASHAM E H, et al. Hepatocellular carcinoma: a review [J] . J Hepatocell Carcinoma, 2016, 3: 41–53.
- [48] LI Y C, YANG C S, ZHOU W L, et al. Low glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with GPC3 expression [J] . World J Gastroenterol, 2018, 24(4): 494–503.
- [49] HO C L, CHEN S R, YEUNG D W, et al. Dual–tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma

- [J] . J Nucl Med, 2007, 48(6): 902–909.
- [50] CASTILLA-LIÈVRE M A, FRANCO D, GERVAIS P, et al. Diagnostic value of combining ^{11}C -choline and ^{18}F -FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(5): 852–859.
- [51] KESLER M, LEVINE C, HERSHKOVITZ D, et al. ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen is a novel PET/CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: a prospective pilot study [J] . J Nucl Med, 2019, 60(2): 185–191.
- [52] SHI X M, XING H Q, YANG X B, et al. Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT: a pilot study in patients with suspected hepatic nodules [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(1): 196–203.
- [53] SHI X M, XING H Q, YANG X B, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ^{18}F -FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1593–1603.
- [54] GUO W, PANG Y Z, YAO L L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [^{68}Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [^{18}F] -FDG PET/CT [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1604–1617.
- [55] HALBROOK C J, LYSSITIS C A, PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges [J] . Cell, 2023, 186(8): 1729–1754.
- [56] SHI M, YU D H, CHEN Y, et al. Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance [J] . World J Gastroenterol, 2012, 18(8): 840–846.
- [57] LO A, LI C P, BUZA E L, et al. Fibroblast activation protein augments progression and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . JCI Insight, 2017, 2(19): e92232.
- [58] RÖHRICH M, NAUMANN P, GIESEL F L, et al. Impact of ^{68}Ga -FAPI PET/CT imaging on the therapeutic management of primary and recurrent pancreatic ductal adenocarcinomas [J] . J Nucl Med, 2021, 62(6): 779–786.
- [59] JAYAPRAKASAM V S, PARODER V, SCHÖDER H. Variants and pitfalls in PET/CT imaging of gastrointestinal cancers [J] . Semin Nucl Med, 2021, 51(5): 485–501.
- [60] KÖMEK H, CAN C N, KAPLAN İ, et al. Comparison of [^{68}Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [^{18}F] FDG PET/CT in colorectal cancer [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(11): 3898–3909.
- [61] PANG Y Z, ZHAO L, LUO Z M, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers [J] . Radiology, 2021, 298(2): 393–402.
- [62] MATRASOVA I, BUSEK P, BALAZIOVA E, et al. Heterogeneity of molecular forms of dipeptidyl peptidase-IV and fibroblast activation protein in human glioblastomas [J] . Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2017, 161(3): 252–260.
- [63] STREMENOVA J, KREPELA E, MARES V, et al. Expression and enzymatic activity of dipeptidyl peptidase-IV in human astrocytic tumours are associated with tumour grade [J] . Int J Oncol, 2007, 31(4): 785–792.
- [64] YAO Y T, TAN X F, YIN W Y, et al. Performance of ^{18}F -FAPI PET/CT in assessing glioblastoma before radiotherapy: a pilot study [J] . BMC Med Imaging, 2022, 22(1): 226.
- [65] 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 Imaging, 2020, 47(12): 2836–2845.
- [66] KÖMEK H, CAN C N, GÜZEL Y, et al. ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the ^{18}F -FDG PET/CT [J] . Ann Nucl Med, 2021, 35(6): 744–752.
- [67] DENDL K, KOERBER S A, FINCK R, et al. ^{68}Ga -FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(12): 4089–4100.
- [68] LINDNER T, LOKTEV A, GIESEL F, et al. Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy [J] . EJNMMI Radiopharm Chem, 2019, 4(1): 16.
- [69] WANG L, WANG Y L, WANG J, et al. Myocardial activity at ^{18}F -FAPI PET/CT and risk for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy [J] . Radiology, 2023, 306(2): e221052.
- [70] TILLMANN S J, HOFFMANN D, HABBABA Y, et al. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction [J] . J Mol Cell Cardiol, 2015, 87: 194–203.
- [71] KESSLER L, KUPUSOVIC J, FERDINANDUS J, et al. Visualization of fibroblast activation after myocardial infarction using ^{68}Ga -FAPI PET [J] . Clin Nucl Med, 2021, 46(10): 807–813.
- [72] LUO Y P, PAN Q Q, YANG H X, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with ^{68}Ga -FAPI for imaging IgG4-related disease: comparison to ^{18}F -FDG PET/CT [J] . J Nucl Med, 2021, 62(2): 266–271.
- [73] SONG Y, QIN C X, CHEN Y X, et al. Non-invasive visualization of liver fibrosis with [^{68}Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET from preclinical insights to clinical translation [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024: 1–13.
- [74] MORI Y, KRAMER V, NOVUZOV E, et al. Initial results with [^{18}F] FAPI-74 PET/CT in idiopathic pulmonary fibrosis [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(6): 1605–1611.
- [75] ZHOU Y, YANG X, LIU H P, et al. Value of [^{68}Ga] Ga-FAPI-04 imaging in the diagnosis of renal fibrosis [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(11): 3493–3501.
- [76] LUO Y P, PAN Q Q, ZHOU Z Y, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT for rheumatoid arthritis: a prospective study [J] . Radiology, 2023, 307(3): e222052.
- [77] LUO Y P, PAN Q Q, XU H, et al. Active uptake of ^{68}Ga -FAPI in Crohn's disease but not in ulcerative colitis [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1682–1683.
- [78] CHEN L M, ZHONG X L, LI L M, et al. [^{68}Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT on assessing Crohn's disease intestinal lesions [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(5): 1360–1370.