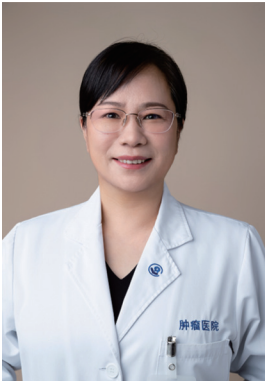


· 专家述评 ·



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。

FAPI PET探针的开发及研究进展

程 华，白立言，宋少莉

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

[摘要] 成纤维细胞活化蛋白（fibroblast activation protein, FAP）在癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast, CAF）中的应用已引起核医学领域的广泛关注。FAP的高表达细胞存在于多数癌组织中，健康组织中很少表达，因此靶向FAP蛋白的核素探针有巨大的诊断和治疗潜力。与临床上广泛应用的¹⁸F-FDG相比，聚集于FAP的示踪剂在许多适应证中显示出更好的靶本底比值（肿瘤背景比值）。与¹⁸F-FDG不同，FAP靶向示踪剂的临床使用过程不需要复杂的准备工作，例如对患者的饮食限制，并且在治疗方法中提供了放射配体治疗的可能性。尽管早在20世纪90年代就有放射性标记抗体进行临床研究，但核医学中FAP靶向探针研发的突破性事件是2018年FAPI示踪剂的引入和临床应用。从那时起，靶向FAP示踪剂的开发和应用成为放射性制药和核医学界的热门话题，引起了制药公司的广泛关注。本文将针对FAP靶向放射性药物的开发和研究进展进行综述。

[关键词] 成纤维细胞活化蛋白抑制剂；正电子发射断层成像/计算机断层成像探针；放射性探针；核医学显像

中图分类号：R445.6 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.05.004

A review of the development and research progress of FAPI PET probes CHENG Hua, BAI Liyan, SONG Shaoli (Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

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

[Abstract] The application of fibroblast activation protein (FAP) in cancer-associated fibroblast (CAF) has garnered widespread attention in nuclear medicine. FAP is highly expressed in most cancer tissues and rarely expressed in healthy tissues. Therefore, radionuclide probes targeting FAP have significant diagnostic and therapeutic potential. Compared to ¹⁸F-FDG, widely used in clinical practice, FAP-targeted tracers exhibit superior target-to-background ratio (tumor-to-background ratio) across various indications. Unlike ¹⁸F-FDG, the clinical use of FAP-targeted tracers does not require complex preparations like dietary restrictions for patients and offers the possibility of radioligand therapy (RLT). While radiolabeled antibodies have been studied clinically since the 1990s, the introduction and clinical application of FAPI tracers in 2018 marked a breakthrough event in the development of FAP-targeted probes within nuclear medicine. Since then, the development and application of targeted FAP tracers have become a hot topic among

基金项目：国家自然科学基金（U23A20465）

通信作者：宋少莉 E-mail: Shaoli-song@163.com

pharmaceutical companies as well as within the radiopharmaceutical and nuclear medicine communities. This article reviewed the current status and research progress of FAP-targeted radiopharmaceuticals.

[**Key words**] Fibroblast activation protein inhibitor; Positron emission tomography/computed tomography probes; Radioactive tracer; Nuclear imaging

成纤维细胞活化蛋白 α (fibroblast activation protein α , FAP α), 是属于S9B蛋白家族的丝氨酸蛋白酶, 是一种完整的II型跨膜糖蛋白^[1-2]。其主要表达在活化的成纤维细胞上, 如癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF)^[3-5]、伤口愈合过程中存在的成纤维细胞、炎症部位 (如关节炎)^[6]和纤维化部位 (如肝硬化)^[7]。CAF表现为活化的间质成纤维细胞, 占据肿瘤微环境的主要部分, 肿瘤微环境由血管、炎症和免疫细胞以及细胞外基质成分组成^[8-10]。肿瘤微环境在肿瘤发生、生长、转移和血管生成中起着至关重要的作用, 可占肿瘤总体积的90%^[11-12]。每个直径大于1 mm的上皮性肿瘤由广泛的肿瘤微环境组成, 这些上皮性肿瘤中90%以上强烈表达FAP, 包括前列腺癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌和结直肠癌等^[13-15]。然而, 在正常健康组织的静息成纤维细胞中不存在FAP^[16]。因此基于FAP的探针研发, 在癌症、炎症等领域具有很大的诊疗价值。

目前临床使用频率最高的PET示踪剂是¹⁸F-FDG (以下简称FDG)^[17], 但由于FDG是基于糖酵解途径的非特异性PET示踪剂, 因此同样会聚集于高摄糖的炎症部位导致假阳性结果, 而厌糖肿瘤的存在又会导致假阴性结果的存在^[18-19]。除此之外, FDG在脑、肝、胃肠道

等部位的生理性堆积会造成小肿瘤病灶的漏诊^[20]。FAP抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 相关PET探针的出现弥补了FDG的缺点, 目前放射性标记FAPI越来越多地被应用于临床, 相对于FDG, FAPI探针具有更好的肿瘤特异性摄取和组织代谢^[21]。本文对FAPI的开发和研究进展进行述评。

1 FAPI探针配体的开发

FAPI探针的研究最为关键的是与FAP结合的小分子配体的开发, 其决定了与蛋白的结合能力。如图1所示, 目前已经找到多种小分子配体。化合物1 (Val-boroPro, PT-100) 是一种非选择性硼酸抑制剂^[22-23], 其作为FAP的治疗性药物, 已经对几种癌症进行了II期临床试验, 但因为安全性和有效性最终被撤销。化合物2 (Linagliptin) 虽然作为二肽基肽酶-IV抑制剂 (DPP-IV) 抑制剂获得临床批准, 但也显示出强大的FAP亲和力^[24]。Coppage等^[25]报道了一种FAPI ARI-3099 (化合物3), 其也是一种非选择性硼酸抑制剂, 由于体内代谢问题没能进一步开发。化合物4、5和6是Jansen等^[26]报道的噁啉酰甘酰胺基 (2-氰吡咯烷) 类FAPI的一部分。其中UAMC1110表现出了非常好的FAP抑制活性, 是目前FAPI核素探针中应用最为广泛的小分子配体^[27]。

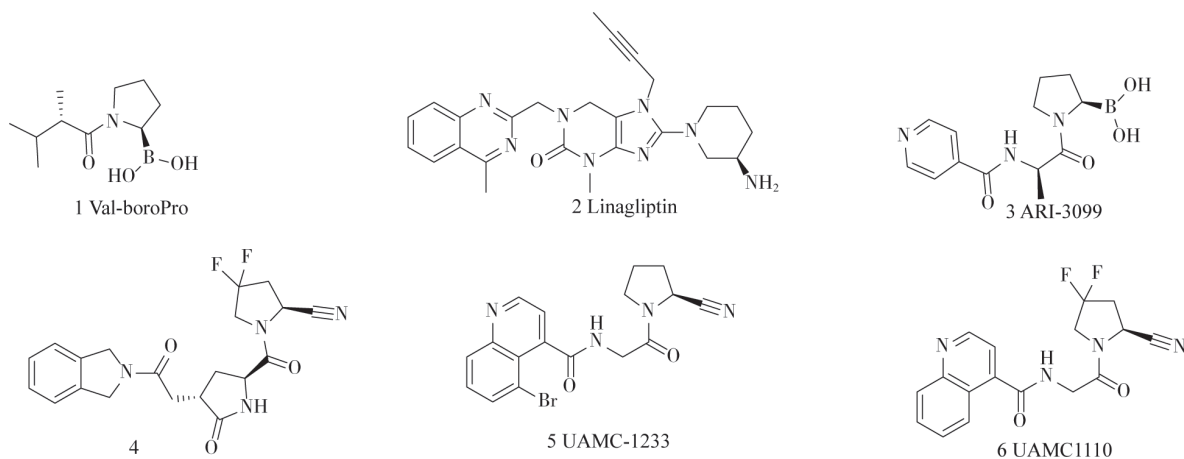


图1 已经成功开发的FAP小分子抑制剂

2 FAPI单体探针的开发

如图2所示, 化合物7 (FAPI-01) 是最早设计合成的基于UAMC-1233结构的显像剂。Loktev等^[28]在其分子的喹啉环上引入放射性核素¹²⁵I, 从而得到了FAPI-01, FAPI-01表现出了对FAP高表达细胞的特异性摄取, 在人与鼠源FAP高表达细胞中均表现出了很好的亲和力。但是碘原子标记的UAMC-1233在体内表现出了脱卤显像, 产生的游离碘对显像形成了明显的干扰。

为了寻找稳定性好、显像效果更为理想的FAPI显像剂, Loktev团队^[28]又在UAMC-1233基础上引入金属螯合剂1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(简称DOTA), 从而得到了化合物8 (FAPI-02)。金属螯合剂的引入使化合物的稳定性得到提升, 同时金属螯合剂的引入有助于分子与不同类型的核素结合, 如诊断性核素⁶⁸Ga, 治疗性核素¹⁷⁷Lu。更为惊喜的是, 大基团的引入并没有导致小分子活性的丧失, 这主要得益于长度适宜的链接链将DOTA链接到了口袋外侧, 既不影响小分子配体与蛋白的结合, 又不影响核素的螯合。总体而言, FAPI-02相较于FAPI-01体内滞留时间明显延长, 并表现出了更好的代谢和成药性^[29-30]。

Lindner等^[30]对小分子配体的研究过程中发现, USMC1110在UAMC-1233的分子基础上增加了吡咯环上的氟原子后活性增加。为了进一步增加FAPI-02的亲和力, Jansen等^[26]将配体换成USMC1110得到了化合物9 (FAPI-04)。结果表明FAPI-02结构中的脯氨酸增加两个氟原子后, 对FAP的亲和力有所增加, 同时由于氟原子封闭了烷基的代谢位点, 增加了化合物的血浆稳定性, 且在正常器官中的代谢速度增快。总体而言, FAPI-04相对于FAPI-02有更好的显像效果, 在多种肿瘤中表现出了良好的显像效果^[31]。

Loktev等^[29]为了进一步寻找显像效果好的显像剂开发了化合物10 (FAPI-21) 和化合物11 (FAPI-46), FAPI-21的设计中对FAPI-04的哌嗪进行替换, 这样的改造顺利突破了专利限制, 同时通过桥环结构稳定了哌嗪的构象。FAPI-46的设计思路是通过生物电子等排原理, 将苯环链

接的醚键替换为氮, 三级胺在代谢上更有优势。结果如预期, FAPI-46表现出了更好的肿瘤背景比值 (tumor-to-background ratio, TBR), 同时在体内的滞留时间也更长, 这主要得益于氮原子的引入降低了正常器官的摄取, 因而图像效果更佳, 肿瘤滞留时间更长。相比而言, FAPI-21也有一定的突破, 其有最佳的肿瘤摄取效率, 但是由于在正常器官内的摄取过高无法进一步推广^[32]。

复旦大学附属肿瘤医院宋少莉课题组^[32]利用乙酰胺链状结构代替碳链, 合成了新型FAPI探针 [⁶⁸Ga] Ga-FAPI-FUSCC- II 的前体DOTAGA-FAPI-FUSCC- II (化合物12)。乙酰胺链相对于碳链有更好的刚性, 可以更好地保持螯合基团DOTA与分子配体之间的各自构象, 避免影响配体的结合力, 同时酰胺键相对于脂肪链有更少的代谢位点, 可以保持代谢稳定性。其具有出色的体外稳定性和亲水性、更高的摄取率以及在肿瘤中更长的保留时间, 为使用 [⁶⁸Ga] Ga-FAPI-FUSCC- II 对不同侵袭性腺癌进行成像的可行性提供了首个临床证据。这些结果使FAPI-FUSCC- II 有望成为未来有前途的FAPI分子靶向治疗诊断示踪剂, 其抗肿瘤作用需要进一步研究。

除了小分子结构, 由于多肽分子在体内滞留时间普遍长于小分子药物, 基于多肽分子的探针表现出了比较大的潜力。Baum等^[34]开发出了一种环肽探针FAP-2286 (化合物13), 该探针通过DOTA分子引入核素, 其中¹⁷⁷Lu-FAP-2286表现出了明显的肿瘤摄取, 并且在肿瘤部位的滞留时间较长。后续的临床试验中, 其在11例晚期腺癌患者中表现良好, 没有出现明显的不良反应, 展现出了良好的治疗前景。

3 多聚体FAPI探针的开发

目前已经开发了多种FAPI诊断性探针, 但是治疗性探针一直受限于体内滞留时间以致没有更好的探针出现, 为了开发诊疗一体化的探针, 多聚体的概念被应用到了FAPI探针的开发^[35]。多聚体所涉及的多价效应更多地被应用于多聚肽, 通过增加靶头数量的方法, 不仅可以增加示踪剂的靶向效果, 还可以提高成像质量^[36]。除此之外, 多聚体还可以改善化合物在体内的代谢, 从

而增加探针在肿瘤部位的滞留时间。首先, Moon 等^[37]首次合成了二聚体化合物14 [DOTAGA-(SA.PAPi)₂], 如预测的一致, 化合物14经⁶⁸Ga标记后, 在肿瘤部位表现出了更高的摄取(图

3)。同时, 与单体相比, 化合物14在肿瘤部位滞留时间明显延长。Li等^[36]发现甲状腺癌(RR-DTC)患者经¹⁷⁷Lu标记的化合物14治疗后症状明显改善且没有出现明显的血液和肝肾毒性。

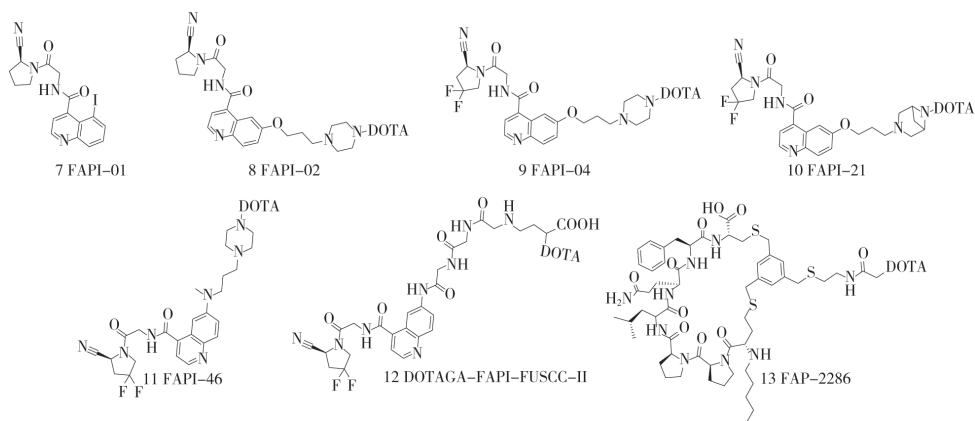


图2 FAPI单体探针结构



图3 FAPI多聚体探针结构

Martin等^[38]课题组在化合物14的基础上开发出了第二代二聚体分子化合物15和16,该化合物通过氨基酸Glu引入支链,同时这样的设计也利用了氨基酸作为支链有更好的生物相容性的特点。相对于第一代化合物14,第二代分子表现出了更好的排泄动力学和亲和力。在前体分子顺利合成之后,作者进行了不同金属的标记,包括⁶⁸Ga、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac和⁹⁰Y),相应的对放射性探针的放射性标记特性及螯合产物的稳定性进行了研究。二聚体15和16的⁶⁸Ga和¹⁷⁷Lu标记衍生物还表现出了良好的亲脂性和靶点亲和力,进一步的患者验证调查证明了探针的临床潜力,与第一代二聚体相比,该探针降低了结肠与肝脏等代谢器官的放射残存。

陈浩鋈课题组^[35, 39-40]在二聚体的概念基础上又引入了聚乙醇链调节代谢的概念,其设计并合成了一种新型的FAPI二聚体,在二聚体的2个FAPI配体之间增加了聚乙醇结构,命名为DOTA-2P (FAPI)₂ (化合物17)。⁶⁸Ga-DOTA-2P (FAPI)₂与⁶⁸Ga-FAPI-46相比,⁶⁸Ga-DOTA-2P (FAPI)₂具有更好的肿瘤摄取和更长的肿瘤保留时间,可作为FAP阳性肿瘤的诊断成像和靶向放射性核素治疗的示踪剂。临床诊断方面,研究者已经进行了人体试验,通过患者的PET图像显示该二聚体在肿瘤病灶内快速稳定积累,与动物实验结果一致。同时⁶⁸Ga-DOTA-2P (FAPI)₂在大多数病变中的肿瘤摄取明显高于⁶⁸Ga-FAPI-46,从而能更清晰地显示原发病变和转移灶。有趣的是,与小鼠相比,注射后4 h,示踪剂在患者血池中的保留率仍然很高,说明该探针有很好的体内滞留,可以进一步开发为治疗性探针。该研究证实聚合物及引入聚乙醇链确实是改善代谢、增加体内滞留时间的有效方法。

最近邵国强课题组^[41-42]开发了一种新的二聚体FAPI探针(化合物18)。其使用Fmoc-Lys (Boc)-OH作为连接子,通过酰胺缩合反应将两个FAPI-04结构偶联到一起,得到的产物与螯合基团DOTA进一步缩合,得到可以与放射性元素螯合的前体分子。通过⁶⁸Ga、¹⁷⁷Lu标记的^{[68Ga] Ga-(FAPI-04)₂}和^{[177Lu] Lu-(FAPI-}

04)₂的放射化学纯度均>99%。且表现出了很好的体内外稳定性。对SKOV3、A431和H1299这3种移植瘤进行PET/CT,肿瘤对^{[68Ga] Ga-(FAPI-04)₂}的摄取约为^{[68Ga] Ga-FAPI-04}的2倍,并且在注射后3 h,该二聚体在肿瘤部位的积累并未明显减少。与此同时,^{[177Lu] Lu-(FAPI-04)₂}同样有很长的肿瘤滞留时间并表现出了比FAPI-04更好的显像效果。

除了二聚体,陈浩鋈课题组^[43]还进行了四聚体FAPI探针的探索。基于多价原理,研究人员以FAPI-46为基础设计、合成了四聚体FAPI分子化合物19 (DOTA-FAPI₄),并进行了临床前评估。探针分别用⁶⁸Ga、⁶⁴Cu和¹⁷⁷Lu进行放射性标记,通过竞争性细胞结合实验鉴定了FAP的体外结合特性。一系列实验证明FAPI四聚体具有良好的结合亲和力和特异性,以及良好的体内药代动力学特性,是一种很有前景的放射性药物。与二聚体和单体相比,在肿瘤中表现出更高的积累和更长的滞留时间,说明聚合数量的增加可以进一步增加肿瘤摄取并改善代谢。

为了进一步增加FAPI探针的显像时间,Li等^[44]合成了一种拥有DOTA和NOTA两个螯合基团的新型FAPI二聚体(化合物20)。其可以通过NOTA进行¹⁸F标记,又可以通过DOTA进行⁶⁸Ga和¹⁷⁷Lu等过渡金属元素的标记,极大地拓展了探针的应用范围。同时二聚体化合物13表现出了优异的结合力(0.25 ± 0.05) nmol/L,其亲和力是FAPI-04的7倍左右(IC₅₀: 0.25 nmol/L vs 2.0 nmol/L)。在转染后的FAP过表达细胞株中,化合物13表现出了优异的细胞摄取速度和缓慢的外流速度,与单体相比其表现出了更好的肿瘤摄取和大于6 h的体内滞留时间。通过组织分布的对比,化合物13在各个时间点都表现出了比FAPI-04更高的肿瘤摄取。

4 FAPI其他类型探针的开发

关于多功能FAPI探针的开发,研究^[45-46]发现两种双功能FAPI探针,其中第一个探针^{[68Ga] Ga-FAPI-RGD}在检测肺癌方面可能比其他PET示踪剂具有更好的灵敏度。数据表明^{[68Ga] Ga-FAPI-RGD} PET/CT可能是一种有

希望更好地检测肺癌的方法。另外一种PET示踪剂同样具有FAP和整合蛋白双靶向能力,与 $[^{68}\text{Ga}]$ 标记的FAPI和RGD单特异性示踪剂相比,可显著提高肿瘤摄取,延长肿瘤滞留时间,改善肿瘤靶向效率和药代动力学。首次在人体中进行的生物分布研究显示了高诊断性能和良好的示踪剂动力学,具有潜在的治疗应用价值。其他双功能探针还包括FAPI和PAMA双靶点探针,Wang等^[47]发现了两个同时靶向FAPI和PSMA的探针Ga-AV01084和Ga-AV01088,两种双特异性示踪剂被证实具有结合PSMA和FAP的能力。但相较于单体,双特异性示踪剂没有表现出更好的特异性。Chen等^[48]最近还开发出了Biotin/FAPI双靶点特异性示踪剂,该示踪剂表现出了很好的显像潜力。

核素多样性的FAPI探针是FAPI探针开发中另外一个研发方向。Trujillo-Benítez等^[49]用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 代替其他核素得到新型探针 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -iFAP,从而可以使用单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)。相对于PET而言,SPECT是一种使用范围更广、成本更低的显像技术,因此 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的引入使探针具有更大的应用潜力。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -iFAP表现出了很好的稳定性,且可以被FAP识别,有较高的肿瘤摄取率。Trujillo-Benítez等^[49]在同一篇文章中还报道了另外一个探针 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI-19, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI-19同样表现出了很好的肿瘤亲和力,在与FAPI-46对比时,表现出了基本一致的显像结果。其他核素的FAPI探针包括 ^{64}Cu ^[50-51], ^{90}Y ^[52-53], ^{225}Ac 等^[50, 54-55]。

5 总结及展望

FAPI核素探针是目前FDG之外使用最为广泛的显像探针,相对于非特异性显像剂FDG,FAPI具有对FAP靶向特异性强、显像效果更好的特点。在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、胃癌等多种癌症中,FAPI探针表现出了在癌症诊断和治疗监测方面的广阔应用前景。本文以FAPI小分子配体和探针结构的发展为主线,对小分子配体、单体、多聚体等多种FAPI探针的化学结构进行了梳理。但本文并不是对分子结构进行简单的罗列,在对结

构的研究过程中,本文还利用药物化学的经验知识,对分子结构背后的设计理念进行了分析,通过对结构设计分析,希望对新一代FAPI探针的研发提供新的思路。随着FAPI探针的不断开发,研究者对于FAPI探针结构的探索越来越注重细节,尤其是诊疗一体化概念的提出,FAPI探针结构越来越专注于延长探针在体内的滞留时间,从而使探针真正具有开发为治疗性探针的潜力。总之,FAPI放射性探针作为一种新兴的癌症成像工具,具有显著的诊断和治疗潜力。随着技术的发展和研究的深入,FAPI探针有望在临床肿瘤学中发挥越来越重要的作用。

【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] ALTMANN A, HABERKORN U, SIVEKE J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 160-167.
- [2] XING F. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment [J]. *Front Biosci*, 2010, 15(1): 166.
- [3] HERNÁNDEZ-CAMARERO P, LÓPEZ-RUIZ E, MARCHAL J A, et al. Cancer: a mirrored room between tumor bulk and tumor microenvironment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 217.
- [4] XING F, SAIDOU J, WATABE K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2010, 15(1): 166-179.
- [5] KOMOHARA Y, TAKEYA M. CAFs and TAMs: maestros of the tumour microenvironment [J]. *J Pathol*, 2017, 241(3): 313-315.
- [6] OSTMAN A, AUGSTEN M. Cancer-associated fibroblasts and tumor growth: bystanders turning into key players [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(1): 67-73.
- [7] DENDL K, KOERBER S A, KRATOCHWIL C, et al. FAP and FAPI-PET/CT in malignant and non-malignant diseases: a perfect symbiosis? [J]. *Cancers*, 2021, 13(19): 4946.
- [8] GILARDI L, AIRÒ FARULLA L S, DEMIRCI E, et al. Imaging cancer-associated fibroblasts (CAFs) with FAPi PET [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 523.
- [9] 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.
- [10] DENDL K, KOERBER S A, TAMBURINI K, et al. Advancement and future perspective of FAPI PET/CT in gynecological

- malignancies [J]. *Semin Nucl Med*, 2022, 52(5): 628–634.
- [11] WERB Z, LU P F. The role of stroma in tumor development [J]. *Cancer J*, 2015, 21(4): 250–253.
- [12] LAKINS M A, GHORANI E, MUNIR H, et al. Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8⁺ T Cells to protect tumour cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 948.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] KOUSTOULIDOU S, HOORENS M W H, DALM S U, et al. Cancer-associated fibroblasts as players in cancer development and progression and their role in targeted radionuclide imaging and therapy [J]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1100.
- [16] BAUER S, JENDRO M C, WADLE A, et al. Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(6): R171.
- [17] FLETCHER J W, DJULBEGOVIC B, SOARES H P, et al. Recommendations on the use of ¹⁸F-FDG PET in oncology [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(3): 480–508.
- [18] NAKAJO M, NAKAJO M, NAKAYAMA H, et al. Dexamethasone suppression FDG PET/CT for differentiating between true- and false-positive pulmonary and mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer: a pilot study of FDG PET/CT after oral administration of dexamethasone [J]. *Radiology*, 2016, 279(1): 246–253.
- [19] LOCOCO F, GALEONE C, FORMISANO D, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scan in solid-type p-stage-I pulmonary adenocarcinomas: what can produce false-negative results? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(4): 667–673.
- [20] YI C A, SHIN K M, LEE K S, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging [J]. *Radiology*, 2008, 248(2): 632–642.
- [21] LEONARD R C, KNOTT L E, LEE E B, et al. The development of the functional analytic psychotherapy intimacy scale [J]. *Psychol Rec*, 2014, 64(4): 647–657.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] THOMAS L, ECKHARDT M, LANGKOPF E, et al. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3, 7-dihydro-purine-2, 6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(1): 175–182.
- [25] COPPAGE A L, HEARD K R, DIMARE M T, et al. Human FGF-21 is a substrate of fibroblast activation protein [J]. *PLoS one*, 2016, 11(3): e0151269.
- [26] 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.
- [27] DECKER A D, VLIEGEN G, VAN ROMPAEY D, et al. Novel small molecule-derived, highly selective substrates for fibroblast activation protein (FAP) [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(8): 1173–1179.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] GIESEL F L, KRATOCHWIL C, LINDNER T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(3): 386–392.
- [32] MEYER C, DAHLBOM M, LINDNER T, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET imaging in cancer patients [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(8): 1171–1177.
- [33] DU X Y, GU B X, WANG X, et al. Preclinical evaluation and a pilot clinical positron emission tomography imaging study of [⁶⁸Ga] Ga-FAPI-FUSCC-II [J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(2): 904–915.
- [34] BAUM R P, SCHUCHARDT C, SINGH A, et al. Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using ¹⁷⁷Lu-FAP-2286: first-in-humans results [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 415–423.
- [35] LANG L X, LI W H, GUO N, et al. Comparison study of [¹⁸F] FAl-NOTA-PRGD2, [¹⁸F] FPPRGD2, and [⁶⁸Ga] Ga-NOTA-PRGD2 for PET imaging of U87MG tumors in mice [J]. *Bioconjug Chem*, 2011, 22(12): 2415–2422.
- [36] LI Z B, CAI W, CAO Q, et al. ⁶⁴Cu-labeled tetrameric and octameric RGD peptides for small-animal PET of tumor v3 integrin expression [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(7): 1162–1171.
- [37] MOON E S, ELVAS F, VLIEGEN G, et al. Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA5m chelators

- [J] . EJMNM Radiopharm Chem, 2020, 5(1): 19.
- [38] MARTIN M, BALLAL S, YADAV M P, et al. Novel generation of FAP inhibitor-based homodimers for improved application in radiotheranostics [J] . Cancers, 2023, 15(6): 1889.
- [39] ZHAO L, NIU B, FANG J Y, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical PET imaging study of ^{68}Ga -labeled FAPI dimer [J] . J Nucl Med, 2022, 63(6): 862–868.
- [40] WU Z H, LI Z B, CHEN K, et al. microPET of tumor integrin alphavbeta3 expression using ^{18}F -labeled PEGylated tetrameric RGD peptide (^{18}F -FPRGD4) [J] . J Nucl Med, 2007, 48(9): 1536–1544.
- [41] ZHONG X, GUO J R, HAN X P, et al. Synthesis and preclinical evaluation of a novel FAPI-04 dimer for cancer theranostics [J] . Mol Pharm, 2023, 20(5): 2402–2414.
- [42] LIOLIOS C, SACHPEKIDIS C, KOLOCOURIS A, et al. PET diagnostic molecules utilizing multimeric cyclic RGD peptide analogs for imaging integrin $\alpha_v\beta_3$ receptors [J] . Molecules, 2021, 26(6): 1792.
- [43] PANG Y Z, ZHAO L, FANG J Y, et al. Development of FAPI tetramers to improve tumor uptake and efficacy of FAPI radioligand therapy [J] . J Nucl Med, 2023, 64(9): 1449–1455.
- [44] 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.
- [45] WANG R X, JAKOBSSON V, WANG J R, et al. Dual targeting PET tracer [^{68}Ga] Ga-FAPI-RGD in patients with lung neoplasms: a pilot exploratory study [J] . Theranostics, 2023, 13(9): 2979–2992.
- [46] ZANG J, WEN X J, LIN R, et al. Synthesis, preclinical evaluation and radiation dosimetry of a dual targeting PET tracer [^{68}Ga] Ga-FAPI-RGD [J] . Theranostics, 2022, 12(16): 7180–7190.
- [47] WANG P, WANG S L, LIU F T, et al. Preclinical evaluation of a fibroblast activation protein and a prostate-specific membrane antigen dual-targeted probe for noninvasive prostate cancer imaging [J] . Mol Pharm, 2023, 20(2): 1415–1425.
- [48] CHEN X D, XIA D S, ZENG X Y, et al. Rational design and pharmacomodulation of ^{18}F -labeled biotin/FAPI-conjugated heterodimers [J] . J Med Chem, 2024, 67(10): 8361–8371.
- [49] TRUJILLO-BENÍTEZ D, LUNA-GUTIÉRREZ M, FERRO-FLORES G, et al. Design, synthesis and preclinical assessment of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -iFAP for *in vivo* fibroblast activation protein (FAP) imaging [J] . Molecules, 2022, 27(1): 264.
- [50] WATABE T, LIU Y W, KANEDA-NAKASHIMA K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ^{64}Cu - and ^{225}Ac -labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models [J] . J Nucl Med, 2020, 61(4): 563–569.
- [51] HICKS R J, ROSELT P J, KALLUR K G, et al. FAPI PET/CT: will it end the hegemony of ^{18}F -FDG in oncology? [J] . J Nucl Med, 2021, 62(3): 296–302.
- [52] FENDLER W P, PABST K M, KESSLER L, et al. Safety and efficacy of ^{90}Y -FAPI-46 radioligand therapy in patients with advanced sarcoma and other cancer entities [J] . Clin Cancer Res, 2022, 28(19): 4346–4353.
- [53] FERDINANDUS J, COSTA P F, KESSLER L, et al. Initial clinical experience with ^{90}Y -FAPI-46 radioligand therapy for advanced-stage solid tumors: a case series of 9 patients [J] . J Nucl Med, 2022, 63(5): 727–734.
- [54] PANG Y Z, ZHAO L, FANG J Y, et al. Development of FAPI tetramers to improve tumor uptake and efficacy of FAPI radioligand therapy [J] . J Nucl Med, 2023, 64(9): 1449–1455.
- [55] LIU Y W, WATABE T, KANEDA-NAKASHIMA K, et al. Fibroblast activation protein targeted therapy using [^{177}Lu] FAPI-46 compared with [^{225}Ac] FAPI-46 in a pancreatic cancer model [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 871–880.

(收稿日期: 2024-06-20 修回日期: 2024-08-28)