

## 放射性标记 FAPIs 在肿瘤靶向诊疗中的研究进展

向一立<sup>1</sup> 阮中宝<sup>2</sup> 张俊<sup>1</sup> 朱莉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南京中医药大学附属泰州市人民医院核医学科 225300; <sup>2</sup>南京中医药大学附属泰州市人民医院心内科 225300

通信作者:张俊, Email: dr.junzhang@hotmail.com; 朱莉, Email: tzheart@126.com

**【摘要】** 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)是肿瘤基质的重要组成部分。成纤维细胞激活蛋白(FAP)在CAFs中过度表达,与肿瘤生长、侵袭、转移、免疫抑制及预后密切相关,是肿瘤靶向诊断和治疗的重要靶点。近年来,多种新型喹啉类FAP抑制剂(FAPIs)经放射性核素标记后被用于肿瘤的靶向诊疗研究。已有多项研究证实放射性标记FAPIs在肿瘤诊断、分期及治疗中发挥了重要作用,具有较好的临床应用前景。该文总结了放射性标记FAPIs的研究现状,并探讨其在肿瘤精准诊疗中的发展潜力。

**【关键词】** 喹啉类;同位素标记;肿瘤;发展趋势

**基金项目:**江苏省自然科学基金(BK20151352);江苏省医学创新团队项目(CXTDB2017015)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200421-00162

### Research progress of radiolabeled FAPIs in the tumor targeted diagnosis and therapy

Xiang Yili<sup>1</sup>, Ruan Zhongbao<sup>2</sup>, Zhang Jun<sup>1</sup>, Zhu Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou 225300, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou 225300, China

Corresponding authors: Zhang Jun, Email: dr.junzhang@hotmail.com; Zhu Li, Email: tzheart@126.com

**【Abstract】** Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are essential parts of tumor stroma. Fibroblast activation protein (FAP), overexpressed in CAFs, is closely related to tumor growth, invasion, metastasis, immunosuppression and prognosis, which is a vital target for tumor targeted diagnosis and therapy. In recent years, a variety of new radiolabeled quinoline-based FAP inhibitors (FAPIs) have been used for tumor targeted diagnostic and therapeutic research. A number of studies have confirmed that radiolabeled FAPIs plays an important role in tumor diagnosis, staging and treatment, which have a good clinical application prospect. This review summarizes the research status of radiolabeled FAPIs and discusses their potential in the accurate diagnosis and therapy of tumors.

**【Key words】** Quinolines; Isotope labeling; Neoplasms; Trends

**Fund program:** Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20151352); Medical Innovation Team Project of Jiangsu Province (CXTDB2017015)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200421-00162

恶性肿瘤是人类疾病中常见的致死原因之一,由于不同类型肿瘤发病机制各不相同,目前对于肿瘤的诊断和治疗仍面临困难。肿瘤由肿瘤细胞和肿瘤基质构成,基质部分占肿瘤的绝大部分,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤基质的重要组成部分。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)在CAFs中过度表达,与肿瘤生长、侵袭、转移、免疫抑制及预后密切相关。FAP在正常器官中表达量较低,而在肿瘤中高度表达,因此是很好的诊疗靶点。基于以上特点,能与FAP特异性结合的FAP抑制剂(FAP inhibitors, FAPIs)被放射性核素标记后可用于肿瘤的靶向诊疗,成为潜在的新型放射性药物。本文将对近年来放射性标记FAPIs在肿瘤靶向诊疗中的研究进展进行综述。

#### 一、CAFs和FAP

肿瘤的生长和扩散不仅由肿瘤细胞决定,还由肿瘤微环

境(tumor microenvironment, TME)决定,CAFs是TME中最主要的成分之一。CAFs存在于90%以上的上皮性肿瘤中,包括胰腺癌、结肠癌和乳腺癌等<sup>[1]</sup>,可通过促进上皮-间质的转化、促进肿瘤微血管生成及诱导免疫抑制等多种方式影响肿瘤的发生、侵袭和转移<sup>[2-4]</sup>。

CAFs的来源多样,可从固有成纤维细胞、间充质干细胞和内皮细胞等多种不同的细胞分化而来,也可由肿瘤干细胞转化而来。肿瘤干细胞在转化因子 $\beta_1$ 的刺激下可以转化为CAFs,是肿瘤微环境中CAFs的重要来源<sup>[5]</sup>。CAFs还可表达多种标志物,其中FAP是CAFs的重要标志物之一,可高度表达于多种实体肿瘤的间质中,因此受到广泛关注。

FAP在CAFs中表达丰富,以其独特的生物学特性,参与肿瘤细胞的生长、侵袭和转移<sup>[6-7]</sup>。FAP是一种II型跨膜丝氨酸蛋白酶,具有二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)和肽链内切酶活性,可降解细胞外基质(extracellular matrix,

ECM)中的二肽及 I 型胶原<sup>[8-10]</sup>。研究显示,FAP 可以通过降解 ECM,促进肿瘤细胞脱离原发部位,从而实现肿瘤细胞转移<sup>[11-12]</sup>。另有研究发现,表达 FAP 的肿瘤细胞生长速度更快,若抑制 FAP 的酶活性,肿瘤细胞生长受到抑制<sup>[12-13]</sup>。

除蛋白酶活性外,FAP 还可参与细胞信号转导,进而调节肿瘤的发生发展。研究显示,FAP 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路调控骨肉瘤细胞中血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)的表达,从而促进骨肉瘤血管的产生,促进肿瘤生长<sup>[14]</sup>。

研究显示,抑制 FAP 可影响 CAFs 和肿瘤细胞的能动性,能抑制 CAFs 的生长,有效减缓肿瘤的进展,因此 FAP 成为备受关注的靶点。随着近年来 FAP 小分子抑制剂的不断优化,放射性核素标记的 FAPs 逐渐成为肿瘤靶向诊疗中的新策略。

## 二、放射性标记 FAPs

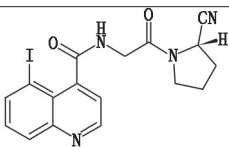
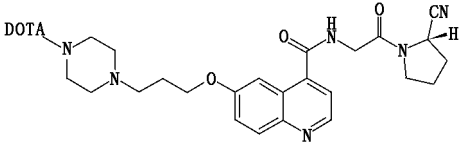
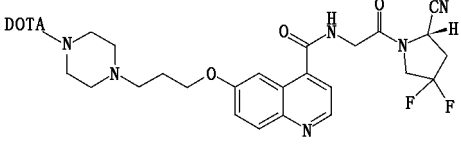
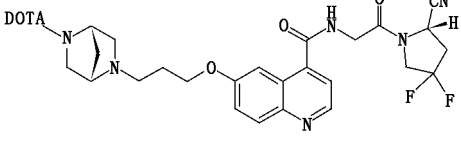
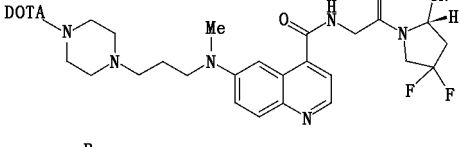
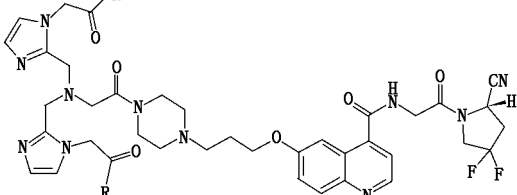
早期研究发现,FAP 小分子抑制剂[(2R)-1-[(2S)-2-氨基-

3-甲基丁酰基]吡咯烷-2-基]硼酸{[(2R)-1-[(2S)-2-amino-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]boronic acid, Val-boroPro}可明显抑制 DPP 活性,抑制肿瘤的生长和转移<sup>[15]</sup>,然而 Val-boro-Pro 仅抑制了部分 FAP 的酶活性,Ⅱ期临床试验结果显示其治疗效果不佳<sup>[16]</sup>,仍需进一步研究。

为研发 FAP 高选择性抑制剂,Jansen 等<sup>[17]</sup>检测了多种小分子化合物,发现含 N-(4-喹啉基)的化合物对 FAP 的亲合力是含 N-(1-萘酚基)化合物的 60 倍[半抑制浓度(half-inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>)分别为 0.010 3 μmol/L 和 0.67 μmol/L],喹啉酰基的引入明显增强了化合物对 FAP 的亲合力和选择性。经多种化合物比较,确定 N-(4-喹啉酰基)-甘氨酸-(2-氰基吡咯烷)为最优构象,其对 FAP 具有高度亲和力和特异性。德国海德堡大学 Haberkorn 教授团队在 Jansen 等<sup>[17]</sup>研究的基础上,设计并合成了一系列化合物,试图研发 FAPI 新型放射性药物。下面将对这些化合物进行介绍,并将其化学结构及特点总结于表 1。

1. FAPI-01 和 FAPI-02。Loktev 等<sup>[18]</sup>发现<sup>125</sup>I 标记的 FAPI-01 与 FAP 阴性的肿瘤细胞无明显结合,但可与人和小

表 1 FAPs 系列化合物的结构及特点

名称	化学结构	特点
FAPI-01		1. 可标记 <sup>125</sup> I 2. 与 FAP 阳性细胞亲和力高
FAPI-02		1. 可标记 <sup>68</sup> Ga、 <sup>177</sup> Lu 2. 可与 FAP 特异性结合 3. 肿瘤滞留能力优于 FAPI-01
FAPI-04		1. 可标记 <sup>68</sup> Ga、 <sup>90</sup> Y、 <sup>177</sup> Lu 2. 肿瘤摄取、滞留能力优于 FAPI-02 3. 人血清内稳定性良好 4. 对 FAP 亲和力更高
FAPI-21		1. 可标记 <sup>68</sup> Ga、 <sup>177</sup> Lu 2. 肿瘤摄取、滞留能力优于 FAPI-04、FAPI-46 3. 在正常器官的摄取较高
FAPI-46		1. 可标记 <sup>68</sup> Ga、 <sup>90</sup> Y、 <sup>177</sup> Lu 2. 肿瘤摄取、滞留能力优于 FAPI-04 3. 正常器官的摄取较低、TBR 高 4. 部分肿瘤内的滞留时间显著延长
FAPI-34		1. 可标记 <sup>188</sup> Re、 <sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> 2. 对 FAP 亲和力较高 3. 人血清中稳定性高 4. 正常组织内摄取低,瘤内组织摄取显著且持久, TBR 高

注:R = -N-L-Gla; DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,FAP 为成纤维细胞激活蛋白,FAPI 为 FAP 抑制剂,TBR 为肿瘤本底比

鼠的 FAP 阳性细胞高亲和力结合,证明<sup>125</sup>I-FAPI-01 可选择性靶向 FAP。但由于碘标记化合物存在脱碘现象,标记的碘随时间推移可从原位置上脱落,变成游离碘。<sup>125</sup>I-FAPI-01 也观察到这种情况,脱碘后其活性迅速丧失,稳定性较差。

为避免这一现象,研究者将 FAP 结合部分与螯合剂 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸(1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid, DOTA)进行化学连接,继而研发了 FAPI-02<sup>[18]</sup>。除增强了化合物稳定性外,这种修饰使 FAPI-02 易于与诊断或治疗性放射性核素结合,如<sup>68</sup>Ga、<sup>177</sup>Lu。研究显示,FAPI-02 也可与人和小鼠的 FAP 特异性结合<sup>[18]</sup>。与<sup>125</sup>I-FAPI-01 相比,<sup>177</sup>Lu-FAPI-02 在肿瘤清除速度明显慢于<sup>125</sup>I-FAPI-01,滞留能力大幅提高。因此,与 DOTA 偶联的 FAPI-02 表现出更好的药代动力学和生化特性。

此外,多项研究已证实,将 FAPIs 与螯合剂 DOTA 连接,可以提高其与 FAP 的结合能力,改善了药代动力学,并能迅速靶向肿瘤,从而使核素显像的图像对比度得到明显改善<sup>[18-20]</sup>。

2. FAPI-04。为进一步改善 FAPIs 与 FAP 的亲和力,根据 Jansen 等<sup>[17,21]</sup>研究结果,Lindner 等<sup>[20]</sup>在 FAPI-02 的基础上,应用 4, 4-二氟脯氨酸将氟原子引入 2-氨基吡咯烷环,继而研发了一系列衍生物,其中 FAPI-04 展现了较好的应用潜力。

研究显示,与 FAPI-02 相似,FAPI-04 也可与 FAP 高度特异性结合<sup>[22]</sup>;4, 4-二氟脯氨酸的应用使 FAPI-04 的有效肿瘤摄取率相比 FAPI-02 有所提高,改善了 FAPIs 的肿瘤摄取情况<sup>[20]</sup>。与<sup>68</sup>Ga-FAPI-02 相比,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 的肿瘤滞留时间延长,表明 FAPI-04 的肿瘤滞留能力更佳。FAPI-04 在人体血清中稳定性良好,对 FAP 的亲和力更高,可迅速靶向 FAP 阳性肿瘤,且从体内正常器官清除快速,表现出良好的性能<sup>[20]</sup>,并且适用于多种肿瘤<sup>[23-24]</sup>。

3. FAPI-21 和 FAPI-46。为了进一步改善示踪剂性能,Loktev 等<sup>[19]</sup>在 FAPI-04 的基础上对喹啉基与 DOTA 之间的连接部分进行了化学修饰,研发出包括 FAPI-21 和 FAPI-46 在内的多种 FAPIs 化合物,通过改变化合物的亲脂性和药代动力学特性,希望在保持 FAPI-04 良好图像对比度的同时,进一步提高肿瘤滞留率。

与 FAPI-04 相比,FAPI-46 的肿瘤摄取更高,肿瘤本底比(tumor-to-background ratio, TBR)更高,图像对比度更佳。在增加肿瘤摄取方面,FAPI-21 较 FAPI-46 更佳,但 FAPI-21 在口腔黏膜、唾液腺和甲状腺的摄取较高,而 FAPI-46 在正常器官的摄取较低,因此 FAPI-46 更适用于临床。根据肿瘤类型的不同,FAPI-46 在部分肿瘤内的滞留时间显著延长。研究显示,<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 具有良好的剂量学特征,TBR 高且随时间推移不断增加,表明<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 在临床诊断和治疗方面具有潜力<sup>[25]</sup>。

4. FAPI-34。为拓展 FAPI 在内照射治疗和 SPECT 显像方面的应用,Lindner 等<sup>[26]</sup>设计并评估了一系列可被<sup>188</sup>Re 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的 FAPIs 衍生物,如 FAPI-34。实验证明,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-FAPI-34 对 FAP 亲和力较高,在人体血清中 4 h 仍具有高稳定性。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-FAPI-34 在小鼠正常器官中摄取低,肿瘤病灶内摄取显著且持久。由于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-FAPI-34 可快速被肿瘤摄取且在

正常器官的清除速度较快,因此在肿瘤的 SPECT 显像方面具有较大潜力。

FAPI-34 可由<sup>188</sup>Re 标记,因此该示踪剂也可能适用于 FAP 高表达肿瘤的内照射治疗,但<sup>188</sup>Re 的标记技术较<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 困难<sup>[27]</sup>,且目前尚无实验数据,仍需进一步研究。

### 三、放射性标记 FAPI 在肿瘤诊疗中的应用

1. 肿瘤诊断。近年来,<sup>68</sup>Ga 标记显像剂在肿瘤显像方面发展迅速<sup>[28]</sup>。Kratohwil 等<sup>[29]</sup>应用<sup>68</sup>Ga 标记 FAPIs,对 28 种不同肿瘤的 80 例患者进行 PET/CT 显像,并定量分析<sup>68</sup>Ga-FAPIs 在原发性、转移性或复发性肿瘤中的摄取情况,以确定今后应用的潜在适应证。结果显示,肉瘤、食管癌、乳腺癌、胆管癌和肺癌平均最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>)最高。<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 注射后 1 h PET/CT 图像显示肌肉和血池本底低,平均 SUV<sub>max</sub> 最高组 TBR 大于 6,图像对比度佳。除上述肿瘤外,<sup>68</sup>Ga-FAPIs-PET/CT 还可用于下消化道原发肿瘤和转移瘤的检测<sup>[30]</sup>以及低级别和高级别胶质瘤的无创性鉴别诊断<sup>[22]</sup>。

此外,<sup>68</sup>Ga-FAPIs 可以弥补<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)的不足,如:<sup>18</sup>F-FDG 在低级别肉瘤中摄取较低,而<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 在肉瘤中平均 SUV<sub>max</sub> 较高<sup>[29]</sup>;<sup>18</sup>F-FDG 在高葡萄糖代谢的大脑中高度浓聚,对脑部病变的灵敏度较低,且体内分布易受到血糖影响,而<sup>68</sup>Ga-FAPIs 脑内本底低,不受血糖影响,病灶的观察更容易<sup>[18,31]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对结直肠癌腹膜转移的诊断和治疗具有重要意义<sup>[32]</sup>,而 Chen 等<sup>[31]</sup>的研究显示在鉴别肝转移、腹膜转移和脑肿瘤方面,<sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 更优于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT;<sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 在肿瘤原发灶和转移灶中的摄取均显著高于<sup>18</sup>F-FDG,并能以高对比度图像识别出多种恶性肿瘤,其对原发灶和转移病灶的检测灵敏度均高于<sup>18</sup>F-FDG<sup>[31]</sup>。

需要注意的是,对于胰腺病变,<sup>68</sup>Ga-FAPIs 可能并不具备肿瘤特异性。Luo 等<sup>[33-34]</sup>报道<sup>18</sup>F-FDG 阴性的胰腺钩突处炎性反应可见明显的<sup>68</sup>Ga-FAPIs 摄取,表明<sup>68</sup>Ga-FAPIs 可能比<sup>18</sup>F-FDG 在检测胰腺炎性反应时更灵敏,而 FAPIs 在炎性反应处的高摄取可能掩盖恶性病灶。

2. 肿瘤分期。目前,<sup>18</sup>F-FDG 检测食管癌局部淋巴结转移灵敏度不高,对食管癌分期准确性不佳<sup>[35]</sup>;乳腺癌的早期分期常规亦不推荐使用<sup>18</sup>F-FDG<sup>[36]</sup>;另外,<sup>18</sup>F-FDG PET 检测腹膜转移病灶的灵敏度较低<sup>[37]</sup>,在分期和手术计划方面的作用有限。研究显示,<sup>68</sup>Ga-FAPIs 在食管癌、乳腺癌和腹膜转移瘤中摄取佳,图像对比度高,这可能会弥补<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对上述肿瘤分期方面的缺陷<sup>[29,31]</sup>。

此外,<sup>68</sup>Ga-FAPIs 在脑、肝和口咽黏膜处的摄取值明显低于<sup>18</sup>F-FDG<sup>[24]</sup>,意味着<sup>68</sup>Ga-FAPIs 可能可以早期发现肝和脑内转移瘤。Koerber 等<sup>[30]</sup>发现结直肠癌肝转移瘤的<sup>68</sup>Ga-FAPIs 摄取较高,对怀疑肝转移患者病灶的显示有利,因此,<sup>68</sup>Ga-FAPIs PET/CT 可能有助于结直肠癌患者的精确分期。

由于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对于小于 10 mm 的病灶灵敏度不高<sup>[38]</sup>,且大脑高度生理性摄取 FDG,所以需要额外的脑部 MRI 来完成 M 分期。Giesel 等<sup>[39]</sup>的研究显示,1 例乳腺癌患者 FAPIs PET 显像示脑部有 1 处直径 8~9 mm 病灶,而平扫 CT 时未发现,后经增强 MRI 证实为肺癌脑转移。因此,FAPIs

PET 在脑部诊断中的应用可以省去额外的脑部 MRI, 简化临床工作流程、协助准确分期。

3. 肿瘤治疗。含有通用 DOTA 螯合剂的 FAPI, 应用治疗性放射性核素标记后, 可用于肿瘤靶向放射治疗。已有文献报道将<sup>90</sup>Y-FAPI-04 用于治疗 1 例转移性乳腺癌患者, 止痛效果明显, 仅低剂量的<sup>90</sup>Y-FAPI-04 即可使该患者止痛药量明显降低<sup>[20]</sup>。实验证实胰腺癌荷瘤小鼠模型在接受<sup>225</sup>Ac 标记的 FAPI-04 治疗后 18 d 可观察到移植瘤坏死塌陷, 伴有肿瘤轻度缩小; <sup>225</sup>Ac-FAPI-04 给药后 31 d, 肿瘤体积比对照组明显缩小, 表明<sup>225</sup>Ac-FAPI-04 对胰腺癌治疗可能有效<sup>[40]</sup>。

FAPIs 也可克服前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 靶向诊疗的不足。PSMA 放射性配体治疗 (PSMA radioligand therapy, PSMA-RLT) 对于前列腺癌具有重要价值<sup>[41]</sup>, 但仍存在潜在局限性; PSMA 在大部分前列腺癌中过表达, 但并非在所有患者中都表达上调, 仍有部分前列腺癌患者可出现 PSMA 阴性<sup>[42]</sup>, 这类患者经 PSMA-RLT 无效。有病例报道显示 PSMA 阴性、FDG 阳性前列腺癌患者所有淋巴结和骨转移灶均明显摄取<sup>68</sup>Ga-FAPI-04, 表明 FAPIs 可能有利于 PSMA 阴性前列腺癌患者的治疗<sup>[43]</sup>。

与 PSMA 相比, FAPIs 从肿瘤中清除更快, 这可能不利于肿瘤治疗。对于核素治疗而言, 核素半衰期需要与 FAPIs 在肿瘤中的滞留时间相适应才能更好地发挥治疗作用。相比于<sup>177</sup>Lu 或<sup>225</sup>Ac, 一些短半衰期核素如<sup>188</sup>Re、<sup>213</sup>Bi 和<sup>211</sup>At 等可能更适合用于治疗<sup>[26,40]</sup>, <sup>188</sup>Re-FAPIs 在 FAP 高表达肿瘤的内照射治疗领域可能具有较大的发展空间。此外, Watabe 等<sup>[40]</sup>提出<sup>211</sup>At 可能是 FAPIs 的最佳选择, 然而目前技术有限, 难以将<sup>211</sup>At 标记于 FAPIs, 因此需要提高放射性核素标记技术或继续探索其他较短半衰期的放射性核素。

4. 其他潜在应用。除了恶性肿瘤, FAP 还可表达于创伤愈合和瘢痕组织<sup>[9,44-45]</sup>。Varasteh 等<sup>[46]</sup>将<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 应用于大鼠心肌梗死模型, 并证实梗死区内有 FAP 阳性的肌成纤维细胞。Pan 等<sup>[47]</sup>研究结果显示<sup>68</sup>Ga-FAPIs 可能对免疫球蛋白 G4 相关性疾病 (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) 的评估具有一定价值。因此, 放射性标记 FAPIs 还可能用于纤维化和创伤性病变的显像。

#### 四、总结和展望

FAP 高度表达于多种肿瘤的 CAFs 中, 尤其见于乳腺癌、食管癌、肺癌、胰腺癌、头颈癌和结直肠癌等实体肿瘤。放射性标记 FAPIs 以图像对比度高、FAP 选择性高、可用肿瘤谱广等优势获得核医学界的广泛关注, 在肿瘤诊断、分期、疗效评价、预后评估等方面具有较好的应用价值, 对核素靶向治疗亦可能具有潜在价值。

在核素显像方面, 由于 FAPIs 在脑、肝脏和口咽黏膜处摄取明显低于<sup>18</sup>F-FDG, 在部分肿瘤摄取明显高于<sup>18</sup>F-FDG, 因此一定程度上可以弥补<sup>18</sup>F-FDG PET 显像的不足。另外, 与 PSMA 靶向核素示踪剂相比, FAPIs 具有更广的肿瘤表达谱, 且可用于 PSMA 阴性的前列腺癌患者, 因此可以克服 PSMA 靶向诊疗的不足。FAPIs 与 FDG、PSMA 等联合应用可能会提高部分肿瘤的诊断效能, 这可能是核医学今后的研究方向之一。除恶性肿瘤外, FAP 还可表达于创伤愈合和瘢痕组织, 因此 FAPIs 放射性分子探针有应用于 IgG4-RD、心肌梗死

等纤维化和创伤性病变的潜力。

在核素治疗方面, 科学家们已经研发了数种合适的 FAPIs 前体, 但在肿瘤内的滞留时间相对较短, 这阻碍了其核素靶向诊疗一体化的发展。较短半衰期放射性核素如<sup>188</sup>Re、<sup>211</sup>At 等标记的 FAPIs 重复多次治疗目前可能是一种选择, 但标记技术尚有待加强。另一方面, 进一步优化 FAPIs 结构以提高其在肿瘤的滞留时间, 使其适用于长半衰期核素如<sup>177</sup>Lu、<sup>225</sup>Ac 等, 可能是一种新的研究思路, 这尚需要更多实验进一步探究。

综上, 尽管放射性标记 FAPIs 在肿瘤靶向诊疗应用中仍面临挑战, 但相关的临床前和临床研究均展现了其在肿瘤诊疗一体化中的巨大潜力。核医学及放射性药物研究者需继续努力, 进一步优化 FAPIs 靶向性和生物特性, 进一步拓展放射性标记 FAPIs 在临床肿瘤精准诊疗中的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87(18): 7235-7239. DOI:10.1073/pnas.87.18.7235.
- [2] Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells[J]. Cell, 1998, 94(6): 715-725. DOI:10.1016/s0092-8674(00)81731-6.
- [3] Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, et al. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction[J]. Br J Cancer, 2014, 110(2): 469-478. DOI:10.1038/bjc.2013.748.
- [4] Cohen N, Shani O, Raz Y, et al. Fibroblasts drive an immunosuppressive and growth-promoting microenvironment in breast cancer via secretion of Chitinase 3-like 1[J]. Oncogene, 2017, 36(31): 4457-4468. DOI:10.1038/ncr.2017.65.
- [5] Nair N, Calle AS, Zahra MH, et al. A cancer stem cell model as the point of origin of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6838. DOI:10.1038/s41598-017-07144-5.
- [6] Cheng JD, Valianou M, Canutescu AA, et al. Abrogation of fibroblast activation protein enzymatic activity attenuates tumor growth[J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4(3): 351-360. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-04-0269.
- [7] Zi F, He J, He D, et al. Fibroblast activation protein  $\alpha$  in tumor microenvironment: recent progression and implications (review)[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5): 3203-3211. DOI:10.3892/mmr.2015.3197.
- [8] Park JE, Lenter MC, Zimmermann RN, et al. Fibroblast activation protein, a dual specificity serine protease expressed in reactive human tumor stromal fibroblasts[J]. J Biol Chem, 1999, 274(51): 36505-36512. DOI:10.1074/jbc.274.51.36505.
- [9] Hamson EJ, Keane FM, 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. DOI:10.1002/prca.201300095.
- [10] Kuzet SE, Gaggioli C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil[J]. Cell Tissue Res, 2016, 365(3): 607-619. DOI:10.1007/s00441-016-2467-x.

- [11] Aertgeerts K, Levin I, Shi L, et al. Structural and kinetic analysis of the substrate specificity of human fibroblast activation protein alpha[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19441-19444. DOI: 10.1074/jbc.C500092200.
- [12] Lee HO, Mullins SR, Franco-Barraza J, et al. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 245. DOI:10.1186/1471-2407-11-245.
- [13] Cheng JD, Dunbrack RL Jr, Valianou M, et al. Promotion of tumor growth by murine fibroblast activation protein, a serine protease, in an animal model[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4767-4772.
- [14] Zeng C, Wen M, Liu X. Fibroblast activation protein in osteosarcoma cells promotes angiogenesis via AKT and ERK signaling pathways[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 6029-6035. DOI:10.3892/ol.2018.8027.
- [15] Adams S, Miller GT, Jesson MI, 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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0447.
- [16] Narra K, Mullins SR, Lee HO, 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. DOI:10.4161/cbt.6.11.4874.
- [17] Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, 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.
- [18] 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. DOI:10.2967/jnumed.118.210435.
- [19] Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1421-1429. DOI:10.2967/jnumed.118.224469.
- [20] 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.
- [21] 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. DOI: 10.1021/jm500031w.
- [22] Röhrich M, Loktev A, Wefers AK, 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 Imaging*, 2019, 46(12): 2569-2580. DOI: 10.1007/s00259-019-04444-y.
- [23] Langhein T, Weber WA, Eiber M. Future of theranostics: an outlook on precision oncology in nuclear medicine[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(Suppl 2): 13S-19S. DOI:10.2967/jnumed.118.220566.
- [24] Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-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. DOI: 10.2967/jnumed.118.215913.
- [25] Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of <sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET imaging in cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(8): 1171-1177. DOI: 10.2967/jnumed.119.236786.
- [26] Lindner T, Altmann A, Kraemer S, et al. Design and development of <sup>99m</sup>Tc labeled FAPI-tracers for SPECT-imaging and <sup>188</sup>Re therapy[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1507-1513. DOI: 10.2967/jnumed.119.239731.
- [27] 项景德, 曹国宪, 汪洋, 等. <sup>188</sup>Re 标记几种小分子配体的研究[J]. *中华核医学杂志*, 2001, 21(6): 363-364. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2001.06.017.
- Xiang JD, Cao GX, Wang Y, et al. A study on rhenium labelling for several small molecule ligands[J]. *Chin J Nucl Med*, 2001, 21(6): 363-364. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2001.06.017.
- [28] 李方. <sup>68</sup>Ga 标记显像剂的发展:核医学的进步与契机[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(3): 129-131. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001.
- Li F. <sup>68</sup>Ga-radiopharmaceuticals development: advances and opportunities of nuclear medicine[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(3): 129-131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001.
- [29] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-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.
- [30] Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The role of FAPI-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.
- [31] Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(8): 1820-1832. DOI:10.1007/s00259-020-04769-z.
- [32] 孙春锋, 谭忠华, 高艳, 等. 结直肠癌腹膜转移的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像学表现及其临床意义[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(11): 653-656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.003.
- Sun CY, Tan ZH, Gao Y, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging manifestations of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and its clinical significance[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(11): 653-656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.003.
- [33] Luo Y, Pan Q, Zhang W. IgG4-related disease revealed by <sup>68</sup>Ga-FAPI and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(12): 2625-2626. DOI:10.1007/s00259-019-04478-2.
- [34] Luo Y, Pan Q, Zhang W, et al. Intense FAPI uptake in inflammation may mask the tumor activity of pancreatic cancer in <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(4): 310-311. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002914.
- [35] Jiang C, Chen Y, Zhu Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(11): 6066-6076. DOI:10.21037/jtd.2018.10.57.
- [36] Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in breast cancer: evidence-based recommendations in initial staging[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10):

1010428317728285. DOI:10.1177/1010428317728285.
- [37] Rubini G, Altini C, Notaristefano A, et al. Role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in diagnosing peritoneal carcinomatosis in the restaging of patient with ovarian cancer as compared to contrast enhanced CT and tumor marker Ca-125 [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2014, 33(1): 22-27. DOI:10.1016/j.rem.2013.06.008.
- [38] 毛武剑, 石洪成.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在结直肠癌肝转移诊治中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(9): 560-563. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.014.
- Mao WJ, Shi HC. Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the diagnosis and treatment of colorectal cancer liver metastases[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 560-563. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.014.
- [39] Giesel FL, Heussel CP, Lindner T, et al. FAPI-PET/CT improves staging in a lung cancer patient with cerebral metastasis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(8): 1754-1755. DOI:10.1007/s00259-019-04346-z.
- [40] Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma:  $^{64}\text{Cu}$ - and  $^{225}\text{Ac}$ -labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 563-569. DOI:10.2967/jnumed.119.233122.
- [41] Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA radioligand therapy for prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(8): 1196-1200. DOI:10.2967/jnumed.117.191023.
- [42] Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer[J]. Eur Urol, 2019, 76(4): 469-478. DOI:10.1016/j.eururo.2019.06.030.
- [43] Khreish F, Rosar F, Kratochwil C, et al. Positive FAPI-PET/CT in a metastatic castration-resistant prostate cancer patient with PSMA-negative/FDG-positive disease [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(8): 2040-2041. DOI:10.1007/s00259-019-04623-x.
- [44] Bauer S, Jendro MC, Wadle A, et al. Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(6): R171. DOI:10.1186/ar2080.
- [45] Siveke JT. Fibroblast-activating protein; targeting the roots of the tumor microenvironment[J]. J Nucl Med, 2018, 59(9): 1412-1414. DOI:10.2967/jnumed.118.214361.
- [46] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a  $^{68}\text{Ga}$ -labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. J Nucl Med, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI:10.2967/jnumed.119.226993.
- [47] Pan Q, Luo Y, Zhang W. Recurrent immunoglobulin G4-related disease shown on  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(4): 312-313. DOI:10.1097/RLU.0000000000002919.

(收稿日期:2020-04-21)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对形态学图片的质量和制作要求

作者提供给杂志用的形态学图片既要为论文的出版用,也为论文的评审和编辑用,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰,对比度好,色彩正常。基本要求如下。

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,影像图应标注左右,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。

2. 数码图像的分辨率应为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150~300 万像素或以上,图像文件用 tif 格式。

3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。

4. 大体标本图片上应有标尺,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。

5. 插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 shift 键,再进行缩放操作)。

本刊编辑部