

放射性核素标记的成纤维细胞激活蛋白靶向分子探针的研究进展

谈健伶 兰晓莉 张永学

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 张永学, Email: zhyx1229@163.com

【摘要】 成纤维细胞激活蛋白(FAP)是癌症相关成纤维细胞(CAFs)的标志性蛋白,在90%以上的上皮癌中有高表达,而正常组织几乎不表达。因此,FAP是一个非常具有潜力的靶点。放射性核素标记的FAP靶向分子探针可用于PET或SPECT显像,尤其是⁶⁸Ga-FAP抑制剂(FAPi)PET/CT在临床上已显示出良好的前景,为肿瘤的早期诊断、精确分期以及放射性核素治疗提供了一种新的思路。此外,FAP在某些非肿瘤疾病也有高表达,尤其是与纤维化相关的疾病。该文将对放射性核素标记的靶向FAP分子探针的研究进展做一综述。

【关键词】 成纤维细胞;拮抗剂和抑制剂;同位素标记;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81771863)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094

Research progress of radionuclide labeled fibroblast activation protein targeted molecular probes

Tan Jianling, Lan Xiaoli, Zhang Yongxue

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Zhang Yongxue, Email: zhyx1229@163.com

【Abstract】 Fibroblast activation protein (FAP) is a marker protein of cancer-associated fibroblasts (CAFs). It is highly expressed in more than 90% of epithelial cancers and hardly expressed in normal tissues. Therefore, FAP is a very promising target. Radionuclide labeled FAP targeted molecular probes can be used for PET or SPECT imaging. In particular, ⁶⁸Ga-FAP inhibitors (FAPi) PET/CT has shown good prospects in the clinic, providing a new idea for early diagnosis, accurate staging and radionuclide treatment of tumors. In addition, FAP is also highly expressed in certain non-tumor diseases, especially those related to fibrosis. In this article, the research progress of radionuclide-labeled FAP targeted molecular probes is reviewed.

【Key words】 Fibroblasts; Antagonists and inhibitors; Isotope labeling; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771863)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094

靶向肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的间质已成为影像诊断和治疗广泛关注的目标^[1]。癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是上皮癌细胞周围间质的主要成分,在结缔组织增生性癌中可占肿瘤总质量的90%^[2]。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是CAF的标志性蛋白,属于二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)家族的II型跨膜细胞表面的一种丝氨酸蛋白酶,由760个氨基酸组成,具有内肽酶和DPP活性^[3-5]。内肽酶活性使FAP有别于DPP家族的其他成员,其底物包括变性的I型胶原、A1抗胰蛋白酶和几种神经肽^[4,6]。FAP的DPP活性是肿瘤细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑^[7-8]、肿瘤进展^[9]和转移^[3,10]的介质之一,表达FAP的基质细胞被证实能抑制抗肿瘤免疫^[11]。在胚胎发育的过程中,FAP在许多组织中都有生理性表达,但成年人只在伤口愈合、关节炎、动脉粥样硬化斑块、纤维化以及90%以上的上

皮性肿瘤中有高表达,正常组织几乎不表达^[3,12-13]。FAP独特的酶活性和在TME中选择性表达使其成为一个很有前途的靶点。

¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG)PET/CT临床应用广泛,为肿瘤、心脏、神经系统疾病的诊断与评估发挥了重要作用,但在许多肿瘤性疾病,尤其是肾癌和部分肝癌、前列腺癌、脑肿瘤和淋巴瘤等中,¹⁸F-FDG PET/CT显像的灵敏度均很低,因此人们迫切期望研发新的分子探针来进行互补。近年来,以FAP为靶点的显像和治疗的研究已成为人们关注的热点。放射性核素标记的FAP靶向分子探针可用于PET或SPECT显像,灵敏度高,有利于FAP表达阳性疾病的无创性早期诊断、分期、鉴别诊断和预后评估。目前在恶性肿瘤、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)及免疫球蛋白(immunoglobulins, Ig)G4相关性疾病(IgG4 related disease, IgG4-RD)中有较多

的应用报道,本文将对核素标记的 FAP 靶向分子探针在几种主要疾病的应用研究进展作一简要介绍。

一、核素标记的 FAP 靶向分子探针的研究现状

核素标记的 FAP 靶向分子探针的结构通常包括靶向载体、双功能螯合剂和核素 3 部分。靶向载体主要有抗体和小分子抑制剂 2 类。常用的 FAP 抗体有:单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb;简称单抗)F19、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、新型人鼠交叉反应抗体 ESC11、ESC14 和可结晶片段(fragment crystallizable, Fc)带有突变的抗体 28H1 等。抗体与 FAP 的亲合力虽强,但其较大的相对分子质量会影响体内代谢,进而影响显像质量^[14]。

FAP 抑制剂(FAP inhibitors, FAPIs)与抗体相比,相对分子质量大大减小,同时也保留了对 FAP 的特异性亲和力,优化了图像质量。Loktev 等^[15]对 1 种与 FAP 具有高亲和力的小分子酶抑制剂进行化学修饰,开发出 2 种放射性示踪剂 FAPI-01 和 FAPI-02,这 2 种示踪剂能与人和小鼠 FAP 特异性结合,并能快速且几乎完全内化,肿瘤摄取率高;尤其是 FAPI-02 表现出更好的药代动力学和生化特性,其在肿瘤组织中的清除速度比 FAPI-01 慢得多,24 h 后的保留率大约是 FAPI-01 的 10 倍。通过对 FAPI-02 进一步优化,Lindner 等^[16]随后开发了几种 FAPI-02 的衍生物,其中 FAPI-04 被认为是最具临床应用前景的示踪剂。FAPI-04 的生化药代动力学特性与 FAPI-02 类似,然而其半最大效应浓度(concentration for 50% of maximal effect, EC₅₀)降低了 3 倍,且在肿瘤组织中的滞留时间与 FAPI-02 相比明显延长。Loktev 等^[17]设计了 15 个 FAPI-04 的衍生物,其中有 11 个在细胞培养实验中显示出更好的 FAP 结合特异性。在小动物 PET 显像和生物分布研究中,有 7 个衍生物的肿瘤摄取率高于 FAPI-04,尤其是 FAPI-46,不仅保留了与 FAPI-02 和 FAPI-04 类似的显像对比度,肿瘤滞留时间也进一步延长^[2,17]。

用于标记靶向载体的放射性核素主要是金属元素,如⁶⁸Ga、¹¹¹In、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y 和 ⁸⁹Zr 等。靶向载体通常没有基团能与金属核素形成稳定配位键,因此在进行显像剂构建时,常需要引入既能与靶向载体共价连接又能螯合金属核素的双功能螯合剂。螯合剂通常是与靶向载体的非活性部位共价连接,从而不影响靶向载体与靶点结合的亲和力^[18]。常用的双功能螯合剂包括二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)、联肼尼克酰胺(hydrazinigranamide, HYNIC)、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)等。前者通常用于抗体的标记,而 FAPIs 则是通过 DOTA 与核素相螯合。目前基于 FAPIs 的大多数显像剂都是采用⁶⁸Ga 标记,如⁶⁸Ga 标记的 FAPI-04 标记率可达(89±0.8)%,放化纯≥95%,比活度为 25~30 GBq/μmol^[19]。用于标记的非金属元素使用较少,主要是¹³¹I,研究者通常使用氯胺-T 等氧化剂,通过碘代反应进行碘的标记^[20]。最近也有文献报道使用¹⁸F 对 FAPIs 进行标记,如 Lindner 等^[21]将¹⁸F-AIF 和 FAPI-74 相螯合,并且显示出了与⁶⁸Ga-FAPI-04 类似的显像特性^[22]。¹⁸F 标记 FAPIs 的成功将进一步促进临床广泛应用。

二、在恶性肿瘤中的应用

1. 诊断与分期。超过 1~2 mm 的肿瘤病灶需要形成肿瘤

间质的支持^[23]。由于间质体积可能大于癌细胞体积,如果 FAP 表达充分,靶向间质显像可能比葡萄糖代谢显像更灵敏^[20]。早在 1994 年,Welt 等^[24]应用¹³¹I-mAbF19 行结肠直肠癌肝转移显像,通过 SPECT 可检测到最小直径为 1 cm 的病灶。然而,放射性碘标记抗体显像的辐射剂量较大,抗体分子在体内清除缓慢,导致本底信号高,影响图像质量,因此 FAP 抗体显像并没有得到进一步的应用^[14]。

基于小分子抑制剂的⁶⁸Ga-FAPIs 是近年来倍受关注的一类新型显像剂,其中应用最多的是⁶⁸Ga-FAPI-04。组织生物分布显示⁶⁸Ga-FAPI-04 可通过肾迅速清除,而不会保留在肾实质中,静脉注射后 10 min 即可在人体内达到稳定的生理分布并可持续到注射后数小时,其在肿瘤组织中的摄取量及大多数正常器官的本底活性与¹⁸F-FDG 相当,图像对比度高^[25]。Giesel 等^[25]对⁶⁸Ga-FAPI-04 进行了初步剂量学估算,一次 200 MBq 的⁶⁸Ga-FAPI-04 检查相当于大约 3~4 mSv 的等效剂量,经肾脏快速清除后,正常器官对显像剂的摄取较低,在注射后 10 min~3 h 变化不大。

Kratochwil 等^[26]回顾性分析了 80 例有组织病理学证据的患者,包括 28 种不同的实体肿瘤(54 个原发肿瘤和 229 个转移瘤)对⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取;PET/CT 显示⁶⁸Ga-FAPI-04 在 10 多种重要的实体肿瘤中有相当高的摄取率,病灶与本底比值高,特别是肉瘤、乳腺癌、食管癌、肺癌的摄取率最高,其平均最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})>12,而肝细胞癌、结肠癌、头颈癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌也有中等度的 SUV_{max} 增高,其平均 SUV_{max} 为 6~12;相比之下,嗜铬细胞瘤、肾细胞癌、分化型甲状腺癌、腺样囊性癌和胃癌的摄取率最低(平均 SUV_{max}<6),但所有的肿瘤实体 SUV_{max} 都有变化。由于⁶⁸Ga-FAPI-04 的肌肉和血池本底很低(SUV_{max}<2),即使在中等摄取组肿瘤与本底的对比值也大于 3 倍,而高摄取组肿瘤与本底的对比值高达 6 倍以上。⁶⁸Ga-FAPIs PET/CT 显像对数十种高发肿瘤具有较高的摄取率,图像质量高,这可能为肿瘤的无创性诊断、分期和核素靶向治疗提供了新的应用思路。

与经典的肿瘤显像剂¹⁸F-FDG 相比,⁶⁸Ga-FAPIs 有其独特的优势。首先,⁶⁸Ga-FAPIs 显像前不需要禁食准备,注射后最快 10 min 即可开始显像^[2],增加了患者检查的舒适度,简化了临床工作流程。其次,由于不受糖代谢的影响,⁶⁸Ga-FAPIs 可用于检测低糖代谢或不均匀糖代谢的肿瘤病变,或位于高度糖酵解正常组织附近的肿瘤病变^[26]。此外,⁶⁸Ga-FAPIs 在脑、肝脏及口咽黏膜的本底显著低于¹⁸F-FDG,对于这些部位的病灶⁶⁸Ga-FAPIs PET/CT 显像可能更加灵敏。因此⁶⁸Ga-FAPIs 可以弥补¹⁸F-FDG 在部分肿瘤显像中的不足,与¹⁸F-FDG 形成互补,如⁶⁸Ga-FAPIs 比¹⁸F-FDG 能更好地区分头颈部的肿瘤组织和炎性病变,这可能有助于头颈部肿瘤的诊断^[27];低度恶性肉瘤对¹⁸F-FDG 的摄取较低,而对⁶⁸Ga-FAPIs 的摄取较高,因此这些患者可能受益于⁶⁸Ga-FAPIs PET/CT 显像^[26];己糖激酶-2 的弱表达使胆管癌的¹⁸F-FDG 摄取表现出相当大的变异^[28],而不依赖糖代谢的⁶⁸Ga-FAPIs 在胆管癌中显示的高摄取可弥补这一不足^[26];由于肠蠕动的影响,¹⁸F-FDG PET/CT 显像时经常会出现肠壁的不均匀生理摄取^[29],而⁶⁸Ga-FAPIs PET/CT 显像则显示非常低的非特异性肠道或

腹膜摄取,因此其在鉴别腹腔肿瘤方面可能更具潜力^[26]。

肿瘤的精确分期对临床治疗方案的选择及预后评估非常重要。¹⁸F-FDG PET/CT 是目前肺癌分期的主流方法,具有良好的灵敏度和特异性,但由于脑的高生理摄取常常需要额外的脑 MRI 来完成分期。Giesel 等^[30]对 1 例肺癌脑转移患者静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 后 15 min 行 PET/CT 显像,结果显示⁶⁸Ga-FAPI-04 在肺、纵隔和脑中具有很高的肿瘤/本底比,且额外显示了 1 个¹⁸F-FDG PET/CT 未检出的 8~9 mm 的脑转移灶,这可能有助于改善部分肺癌患者的精确分期。FAP 特异性 PET 显像在无创性鉴别低级别和高级别胶质瘤及检测胶质瘤恶变方面也有应用价值,Röhrich 等^[31]回顾性评估了 18 例胶质瘤的 FAPs PET 显像,观察到异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型胶质母细胞瘤和 WHO III/IV 级 IDH 突变型星形细胞瘤局部⁶⁸Ga-FAPs 摄取增加;相反,WHO II 级星形细胞瘤未显示摄取增加。肝转移在下消化道恶性肿瘤中非常常见,⁶⁸Ga-FAPs 的肝脏本底摄取显著低于¹⁸F-FDG,这将有利于肝转移的检测,使 TNM 分期更加准确^[14,23,25-26,28-29]。Koerber 等^[32]回顾性分析了 22 例下消化道肿瘤患者的⁶⁸Ga-FAPs PET/CT 显像结果,提示显像剂在肝转移癌和肛门癌的摄取率最高,SUV_{max}分别为 9.1 和 13.9,由于正常组织的本底活度较低,大多数病变的肿瘤/本底比都在 3 以上;在未接受治疗的患者中,50%患者的 TNM 分期发生了改变,而在有转移的患者中,47%患者有新的病灶发现。

2. 肿瘤的核素治疗。利用抗体或抑制剂分子与 FAP 的高亲和力,引入治疗型放射性核素可用于肿瘤靶向治疗,为 FAP 阳性肿瘤的治疗提供了一种新方法。¹³¹I 标记的靶向 FAP 的人源化单抗 sibrotuzumab 已经进入临床试验,显示出令人惊叹的肿瘤间质靶向性。¹³¹I-sibrotuzumab 在肿瘤组织中高蓄积,而在正常组织和器官内几乎没有蓄积,因此有利于放射免疫治疗;然而,治疗的有效性和安全性还有待进一步评估^[33]。Fischer 等^[34]用¹⁷⁷Lu 标记了 2 种能快速内化的新型抗体 ESC11 和 ESC14,在黑色素瘤异种移植小鼠中显示出良好的肿瘤靶向性和显著的治疗效果。Smeets 等^[35]将 FAP 抗体 28H1 与光敏剂偶联并用¹¹¹In 标记,用于联合光动力治疗,SPECT 显像示该抗体能靶向小鼠胰腺导管腺癌且具有良好的信噪比和生物分布特性,该抗体的靶向光动力治疗能有效诱导细胞死亡。

抑制剂分子 FAPs 含有螯合剂 DOTA^[25],因此不仅可以用于放射性核素显像,还有利于标记¹⁷⁷Lu 或⁹⁰Y 等治疗型放射性核素用于靶向治疗。Lindner 等^[16]用⁹⁰Y-FAPI-04 治疗 1 例晚期转移性乳腺癌患者,单次注射 2.9 GBq ⁹⁰Y-FAPI-04 即可显著改善症状,且无明显毒性。Watabe 等^[36]使用较长半衰期的放射性核素⁶⁴Cu 和²²⁵Ac 标记 FAPI-04,给种植胰腺癌小鼠注射后发现对肿瘤生长有明显的抑制作用。对于前列腺特异膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)阴性/FDG 阳性的转移性去势抵抗性前列腺癌,FAP 靶向放射性核素治疗有可能克服肿瘤异质性和 PSMA 低表达的限制,但是目前研究的病例数还较少,其潜力仍有待确定^[37]。

FAPI-04 在肿瘤组织中相对较快的清除限制了其可达到的辐射剂量。因此,基于 FAP 靶向的放射性核素治疗的有效性可通过延长配体在肿瘤组织中的滞留时间来改善^[14]。

FAPI-46 在肿瘤组织中的滞留时间明显优于 FAPI-04,且具有良好的剂量学特征,使用寿命较长的核素标记后治疗肿瘤具有很好的潜力^[2]。Kelly 等^[38]开发了 1 种小分子配体 RPS-309,其对 FAP 具有较高的亲和力和特异性,在肿瘤组织中滞留时间较长,含有螯合剂 DOTA 能与放射性核素螯合。⁶⁸Ga-RPS-309 在 SW872 人脂肪肉瘤细胞异种移植瘤中摄取高,且在肿瘤组织中的滞留时间超过 3 h,提示 RPS-309 可能适合用长半衰期放射性核素标记进行 FAP 靶向放射治疗。

三、在其他方面的应用

由于 FAP 在许多组织重塑过程中都有表达,FAP 靶向显像还可用于许多非肿瘤性疾病的显像^[39]。

1. 在 MI 中的应用。损伤心肌中活化的成纤维细胞的存在可以预测 MI 后的心脏重构,对评估 MI 患者的预后具有重要价值。Tillmanns 等^[40]首次发现 MI 后活化的成纤维细胞高表达 FAP。Varasteh 等^[19]用⁶⁸Ga-FAPI-04 对临床前 MI 模型中活化的成纤维细胞进行 PET/CT 显像,发现损伤心肌对⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取在梗死后第 6 天达到高峰,显像剂在梗死区有明显积聚,梗死/远端心肌摄取比达 6±2,初步证实了⁶⁸Ga-FAPs PET 显像用于预测 MI 后的心脏重构的可行性。

2. 在 RA 中的应用。RA 是一种常见的慢性自身免疫性疾病,其特点是滑膜关节炎症反应,继而导致软骨破坏、关节间隙变窄,晚期因严重骨质破坏、吸收导致关节僵直、畸形、功能障碍。在炎症反应关节中,FAP 主要由活化的成纤维细胞样滑膜细胞表达,并在血管翳的形成和疾病发展的各个阶段都起着重要作用^[13,41]。Laverman 等^[42]对 II 型胶原诱导的关节炎小鼠行 PET/CT 和 SPECT/CT 显像及生物分布研究,探讨⁸⁹Zr 和¹¹¹In 标记的 FAP 抗体 28H1 在炎症反应关节内的放射性分布与关节炎严重程度的关系。该研究结果显示,⁸⁹Zr 的骨摄取率较高,因此不太适用于 RA 显像;而¹¹¹In-28H1 本底摄取率很低,图像质量好,SPECT/CT 显像示炎症反应关节摄取率高,且与关节炎评分相关,并随关节炎严重程度的加重而增加。van der Geest 等^[43]发现⁹⁹Tc^m-(S)-HYNIC-28H1 SPECT/CT 比宏观关节炎评分系统更特异、更灵敏,尤其是在识别轻度受累关节方面。这种非侵入性的影像学方法能客观地确定症状的严重程度,监测治疗效果,并预测疾病过程中恶化的发生,其高度特异和灵敏的治疗监测有助于临床医师及时调整治疗策略,更有效地保护患者免受 RA 造成的不可逆损害,减少无效药物的不良反应。

3. 在 IgG4-RD 中的应用。IgG4-RD 是近年来新确定的 1 种病因不明的纤维炎性疾病,由于不同组织间的病理及影像学表现各异,给该疾病的诊断带来困难^[44-45]。尽管¹⁸F-FDG PET 比常规显像更灵敏,但¹⁸F-FDG 摄取异常不是 IgG4-RD 所特有,不能将 IgG4-RD 与恶性淋巴瘤、血管炎、结节病、特发性腹膜后纤维化或其他炎性反应性疾病相鉴别,且对于小范围病变和脑或肾毗连病变仍有假阴性^[46]。因此,新的显像剂的应用可能会为 IgG4-RD 的诊断及鉴别诊断提供帮助。Luo 等^[47]和 Pan 等^[48]先后对 2 例患者进行⁶⁸Ga-FAPs PET 显像,除了淋巴结,⁶⁸Ga-FAPs PET 显像结果与¹⁸F-FDG PET 一致;此外,在这 2 例患者中⁶⁸Ga-FAPs PET 均额外检出了¹⁸F-FDG PET 显示阴性的病变。由此可见,⁶⁸Ga-FAPs 在评估 IgG4-RD 中可能具有一定价值;但由于病例数少,其应用空

间还有待进一步研究。

四、小结与展望

近年来,放射性核素标记的 FAP 靶向分子探针研究在核医学领域取得了很好的成绩,倍受关注。由于⁶⁸Ga-FAPs 显像具有不受血糖影响、良好的肿瘤特异性以及较高的肿瘤/本底比等优点,⁶⁸Ga-FAPs 有望成为继¹⁸F-FDG 后另一种可广泛应用于多种类型肿瘤显像的新型放射性药物,且在肿瘤的核素治疗中颇具潜力。同时,由于 FAP 在许多组织重塑过程中都有表达,因此 FAP 的表达不是肿瘤特异性的^[39],探究其在非肿瘤性疾病中的应用价值也同样具有重要意义。然而,目前大多数相关的临床研究病例数仍较少,因此需要更加系统性的研究,以确定其最佳的适应证,从而正确评估哪些患者能从中获得最大受益。随着研究的深入、病例数的积累、探针的不断优化,放射性核素标记的 FAP 靶向分子探针必将有更广阔的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李红岩,夏晓天,兰晓莉,等. PET 分子影像与肿瘤微环境的可视化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
- Li HY, Xia XT, Lan XL, et al. Visualization of tumor microenvironment and PET molecular imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
- [2] 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, In press 2019. DOI: 10.2967/jnumed.119.236786.
- [3] 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 USA, 1990, 87(18): 7235-7239. DOI: 10.1073/pnas.87.18.7235.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Keane FM, Nadvi NA, Yao TW, et al. Neuropeptide Y, B-type natriuretic peptide, substance P and peptide YY are novel substrates of fibroblast activation protein- α [J]. FEBS J, 2011, 278(8): 1316-1332. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08051.x.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Ghersi G, Dong H, Goldstein LA, et al. Regulation of fibroblast migration on collagenous matrix by a cell surface peptidase complex [J]. J Biol Chem, 2002, 277(32): 29231-29241. DOI: 10.1074/jbc.M202770200.
- [10] Niedermeyer J, Enenkel B, Park JE, et al. Mouse fibroblast-activation protein—conserved Fap gene organization and biochemical function as a serine protease[J]. Eur J Biochem, 1998, 254(3): 650-654. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1998.2540650.x.
- [11] Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, et al. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α [J]. Science, 2010, 330(6005): 827-830. DOI: 10.1126/science.1195300.
- [12] Rettig WJ, Garin-Chesa P, Beresford HR, 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. DOI: 10.1073/pnas.85.9.3110.
- [13] 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.
- [14] Langbein 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 孙艳莎, 宋少莉. 核素标记的 PD-1 与 PD-L1 显像剂在肿瘤诊断中的研究进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 108-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012.
- Sun YS, Song SL. Research progress of radionuclide labeled imaging agents targeting PD-1 and PD-L1 in the diagnosis of tumors [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 108-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012.
- [19] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor FAPI-04 [J]. J Nucl Med, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI: 10.2967/jnumed.119.226993.
- [20] Goldstein LA, Ghersi G, Piñero-Sánchez ML, et al. Molecular cloning of seprase: a serine integral membrane protease from human melanoma [J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1361(1): 11-19. DOI: 10.1016/s0925-4439(97)00032-x.
- [21] Lindner T, Altmann A, Giesel FL, et al. Fluorine-18 labeled FAPI-tracers for PET imaging [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(Suppl 1): S146.
- [22] Giesel FL, Lindner T, Adeberg S, et al. F-18 labeled FAPI-74 in patients with lung cancer: biodistribution at 3 imaging time points [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(Suppl 1): S700-701.
- [23] Davidson B, Goldberg I, Kopolovic J. Inflammatory response in cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. Pathol Res Pract, 1997, 193(7): 491-495. DOI: 10.1016/s0344-0338(97)80102-1.

- [24] Welt S, Divgi CR, Scott AM, et al. Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(6): 1193-1203. DOI:10.1200/JCO.1994.12.6.1193.
- [25] Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. ^{68}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.
- [26] 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. DOI:10.2967/jnumed.119.227967.
- [27] Serfling S, Zhi Y, Schirbel A, et al. Non-invasive imaging of tumor-associated fibroblasts by ^{68}Ga -FAPI-PET/CT—first experience in head and neck cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (Suppl 1): S69.
- [28] Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P, et al. Clinicopathological presentation of varying ^{18}F -FDG uptake and expression of glucose transporter 1 and hexokinase II in cases of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma[J]. *Ann Nucl Med*, 2008, 22(1): 83-86. DOI:10.1007/s12149-007-0076-1.
- [29] Kitajima K, Murakami K, Sakamoto S, et al. Present and future of FDG-PET/CT in ovarian cancer[J]. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(3): 155-164. DOI:10.1007/s12149-010-0449-8.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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*, In press 2020. DOI:10.2967/jnumed.119.237016.
- [33] Scott AM, Wiseman G, Welt S, et al. A Phase I dose-escalation study of sibtrotuzumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(5): 1639-1647.
- [34] Fischer E, Chaitanya K, Wüest T, et al. Radioimmunotherapy of fibroblast activation protein positive tumors by rapidly internalizing antibodies[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22): 6208-6218. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0644.
- [35] Smeets EM, Dorst DN, Lith SAM, et al. A dual-labeled anti-FAP antibody for imaging and targeted photodynamic therapy of cancer associated fibroblasts in a pancreatic cancer mouse model[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (Suppl 1): S665-666.
- [36] Watabe T, Liu Y, 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. DOI:10.2967/jnumed.119.233122.
- [37] 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.
- [38] Kelly JM, Ponnala S, Jeitner TM, et al. A small molecule trifunctional ligand for fibroblast activation protein- α (FAP)-targeted theranostics[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (Suppl 1): S169.
- [39] Calais J. FAP: The next billion dollar nuclear theranostics target? [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(2): 163-165. DOI:10.2967/jnumed.119.241232.
- [40] Tillmanns 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. DOI:10.1016/j.yjmcc.2015.08.016.
- [41] Crielaard BJ, Lammers T, Schiffelers RM, et al. Drug targeting systems for inflammatory disease: one for all, all for one [J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 225-234. DOI:10.1016/j.jconrel.2011.12.014.
- [42] Laverman P, van der Geest T, Terry SY, et al. Immuno-PET and immuno-SPECT of rheumatoid arthritis with radiolabeled anti-fibroblast activation protein antibody correlates with severity of arthritis [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(5): 778-783. DOI:10.2967/jnumed.114.152959.
- [43] van der Geest T, Laverman P, Gerrits D, et al. Liposomal treatment of experimental arthritis can be monitored noninvasively with a radiolabeled anti-fibroblast activation protein antibody [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 151-155. DOI:10.2967/jnumed.116.177931.
- [44] Kubo K, Yamamoto K. IgG4-related disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(8): 747-762. DOI:10.1111/1756-185X.12586.
- [45] 张洁, 兰晓莉. ^{18}F -FDG PET/CT 在 IgG4 相关性疾病中的临床应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(12): 824-828. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.015. Zhang J, Lan XL. Application of ^{18}F -FDG PET/CT in IgG4-related disease[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(12): 824-828. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.015.
- [46] Ebbo M, Grados A, Guedj E, et al. Usefulness of 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(1): 86-96. DOI:10.1002/acr.22058.
- [47] Luo Y, Pan Q, Zhang W. IgG4-related disease revealed by ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(12): 2625-2626. DOI:10.1007/s00259-019-04478-2.
- [48] Pan Q, Luo Y, Zhang W. Recurrent immune globulin G4-related disease shown on ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -FAPI PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(4): 312-313. DOI:10.1097/RLU.00000000000002919.

(收稿日期:2020-03-10)