

^{68}Ga 标记成纤维细胞活化蛋白抑制剂的临床前实验及初步临床转化研究

邢海群¹ 石希敏¹ 董诚岩² 王雪竹¹ 靳晓娜¹
党永红¹ 朱文佳¹ 要少波³ 李方¹ 霍力¹

¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730; ²通用电气医疗(中国), 北京 100176; ³天津医科大学总医院 PET/CT 影像诊断科 300052

通信作者: 霍力, Email: huoli@pumch.cn

【摘要】 目的 制备 ^{68}Ga -成纤维细胞活化蛋白抑制剂(FAPI)-04, 进行实验研究及健康志愿者 PET/CT 显像, 探讨其临床转化价值。方法 手工标记 ^{68}Ga -FAPI-04, 进行标记率、放化纯及体内外稳定性检测。取 ICR 小鼠 16 只, 于注射 ^{68}Ga -FAPI-04 1.11 MBq 后 5、30、60 和 120 min 分别处死(每个时间点 4 只), 获得主要器官的放射性计数, 计算每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。另取 3 只 ICR 小鼠, 于注射 ^{68}Ga -FAPI-04 后行 microPET 动态显像, 观察药物在正常小鼠体内的药代动力学特性。利用 HepG2 人肝细胞肝癌动物模型观察肿瘤对 ^{68}Ga -FAPI-04 摄取情况。予 2 名健康志愿者(男女各 1 名, 年龄分别为 64 岁、56 岁)注射 ^{68}Ga -FAPI-04 后行 PET/CT 摇篮床动态显像, 观察体内 ^{68}Ga -FAPI-04 分布情况。结果 ^{68}Ga -FAPI-04 手工合成需时约 20 min, 放化产率为(68.7±4.0)%(经衰变校正), 放化纯>99%。室温放置 180 min 及血样中放置 90 min, 测定放化纯仍>99%。ICR 小鼠体内生物学分布及 microPET 显像均提示 ^{68}Ga -FAPI-04 主要通过泌尿系统排泄, 其余器官放射性摄取较低。荷 HepG2 瘤裸鼠 microPET 显像示肿瘤显像清晰, 35 min 时肿瘤与肝的靶本底比值(TBR)为 2.14±0.01。健康志愿者 PET/CT 显像表明 ^{68}Ga -FAPI-04 在体内清除迅速。结论 ^{68}Ga -FAPI-04 合成工艺简单, 质量控制合格, 动物实验结果及健康志愿者显像良好, 是一种非常有应用前景的成纤维细胞活化蛋白(FAP)显像剂。

【关键词】 丝氨酸蛋白酶抑制剂; 同位素标记; 镓; 肝肿瘤; 正电子发射断层显像术; 小鼠

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2018-I2M-3-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191101-00249

Preclinical and clinical translation research of ^{68}Ga -labeled fibroblast activation protein inhibitor for PET imaging

Xing Haiqun¹, Shi Ximin¹, Dong Chengyan², Wang Xuezhu¹, Jin Xiaona¹, Dang Yonghong¹, Zhu Wen-jia¹, Yao Shaobo³, Li Fang¹, Huo Li¹

¹Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; ²GE Healthcare China, Beijing 100176, China; ³Department of PET/CT Diagnostic, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

【Abstract】 Objective To prepare ^{68}Ga -fibroblast activation protein inhibitor (FAPI)-04, and evaluate its biodistribution and imaging characteristics in animals and healthy volunteers, in order to investigate the clinical translation potential. **Methods** ^{68}Ga -FAPI-04 was synthesized by a manual method and its radiolabeling yield, radiochemical purity, and stability (*in vivo* and *in vitro*) were analyzed. ICR mice ($n=16$) were sacrificed at 5, 30, 60 and 120 min postinjection of ^{68}Ga -FAPI-04 (1.11 MBq) to measure radioactive counts in main organs. The dynamic microPET imaging was acquired for 60 min on 3 ICR mice, and tumor imaging capabilities were examined with nude mice bearing HepG2 tumors. Furthermore, 2 healthy volunteers (1 male with age of 64 years, 1 female with age of 56 years) were recruited for the investigation of probe biodistribution in humans. A serial whole-body dynamic PET/CT scan was performed immediately following injection. **Results** ^{68}Ga -FAPI-04 was synthesized within 20 min with the radiochemical yield of (68.7±4.0)% (decay corrected). The radiochemical purities of ^{68}Ga -FAPI-04 were over 99% and the products were stable for 180 min *in vitro* and for 90 min in blood. ^{68}Ga -FAPI-04 was mainly cleared through

urinary tracts, while other organs only showed mild tracer accumulation. MicroPET imaging showed high uptake of ^{68}Ga -FAPI-04 in the tumor tissue of mice, and the ratio of tumor/liver was 2.14 ± 0.01 (35 min). The PET/CT imaging results of healthy volunteers revealed ^{68}Ga -FAPI-04 could be quickly cleared. **Conclusion** ^{68}Ga -FAPI-04 has many advantages for PET imaging, such as easy labeling, good stability, quick clearance and low background signals in the liver, which can be used as an attractive PET tracer for detection hepatocellular carcinoma.

[Key words] Serine proteinase inhibitors; Isotope labeling; Gallium; Liver neoplasms; Positron-emission tomography; Mice

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Science (2018-I2M-3-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191101-00249

文献报道肝癌是发病率前十和死亡率前三的恶性肿瘤,2017 年全年新发病例 95.3 万,死亡 81.9 万^[1]。肝细胞肝癌的显著特征和肝纤维化明显相关,80%~90%的肝细胞肝癌是在肝纤维化和肝硬化的基础上发展而来的^[2]。成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是由肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)分泌的能够促进肿瘤生长和转移的蛋白质^[3]。除了肿瘤间质细胞,肿瘤细胞本身也可以检测出 FAP 的过度表达,特别是肝细胞肝癌和胆管细胞癌^[4]。可用于标记的 FAP 抑制剂(FAP inhibition, FAPI)已用于多种肿瘤的显像研究^[5-8]。目前该探针的临床数据几乎都是在欧洲完成的,以高加索人种为主要研究对象,得到了十分优异的显像结果。在我国鲜见该探针的临床转化研究。因此,本研究团队使用 ^{68}Ga 标记 FAPI-04,进行一系列相关临床前研究,在保证该药物放化纯与稳定性的基础上,进行中国人群的初步临床转化研究。

材料与方法

一、实验材料

1. 主要材料与仪器。FAPI-04 前体 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)-FAPI-04 购于美国 CSBio 公司,结构式如图 1 所示; FAP 抗体(SP325)购于美国 Abcam 公司;二甲基亚砜购于美国 Sigma-Aldrich 公司;乙酸钠、浓 HCl 等其他试剂均为国产分析纯; $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器购于德国 ITG 公司;C-18 Sep-Pak Light 固相萃取柱及 SCX 阳离子树脂购于美国 Waters 公司; H_2O_3 -100 °C 恒温金属浴购于金银杏生物科技(北京)有限公司;高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(配 515 型泵)购于美国 Waters 公司;Flow-Conut 放射性检测器购于美国 BioScan 公司;0.22 μm 无菌滤膜购于德国 Merck Millipore 公司;CRC-25R 型放射性活度计购于美国 CAPINTEC 公

司;microPET 显像仪购于德国 Siemens 公司,工作站配备 Inveon Acquisition Workplace 图像采集软件及 ASIProVM 图像分析软件;PoleStar m660 型 PET/CT 仪购于赛诺联合医疗科技(北京)有限公司,工作站配备 Presion 图像采集软件及美国 MIM 图像分析软件。

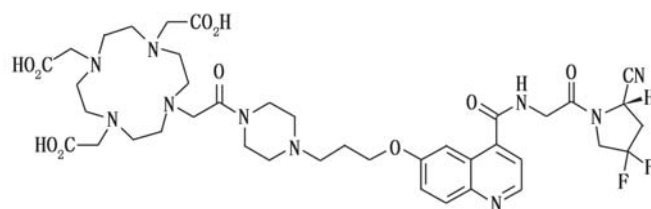


图 1 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-成纤维细胞活化蛋白抑制剂(FAPI)-04 结构式

2. 实验动物。ICR 小鼠,雌性($n = 24$),6~8 周龄,体质量 30~32 g,无特殊病原体(specific-pathogen free, SPF)级,北京维通利华实验动物技术有限公司提供。BALB/c 裸鼠,荷 HepG2 人肝细胞肝癌肿瘤,雌性($n = 4$),雄性($n = 2$),4~5 周龄,体质量 18~20 g,SPF 级,中国医学科学院动物研究所提供。实验动物使用许可证号分别为 SCXK(京 2016-0006)和 SCXK(京 2015-0035)。动物实验经北京实验动物行业协会批准。

3. 健康志愿者。健康志愿者 2 名,男性(64 岁)女性(56 岁)各 1 名。纳入标准:无肝脏占位及肝炎、肝硬化病史;排除标准:肝脏占位及肝炎、肝硬化病史。经过北京协和医院伦理委员会审查并获得许可(伦理审查编号:ZS-1810),2 名志愿者均签署知情同意书。

二、实验方法

1. ^{68}Ga -FAPI-04 的制备。将 1 mg 前体溶于 1 ml 二甲基亚砜中备用。用 0.1 mol/L HCl 淋洗 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器,并用 1.25 mol/L 乙酸-乙酸钠缓冲液调节淋洗液 pH 值在 3.5~4.5 之间,加入 20 μl 前体混匀后,置于 100 °C 恒温金属浴加热 10 min。冷却后加入 2 ml 无菌注射用水稀释,液体通过 C-18 Sep-Pak Light 固相萃取柱,用 5 ml 无菌注射用水冲洗除去游

离⁶⁸Ga 离子、⁶⁸Ge 离子和水溶性杂质,然后用 1 ml 体积分数 75%乙醇洗脱,6.5 ml 生理盐水冲洗并稀释,使乙醇含量<10%,过无菌滤膜注入无菌密封瓶中,得到注射液。

2. ⁶⁸Ga-FAPI-04 注射液质量控制。(1)目测观察产品颜色和澄明度。(2)进行 HPLC 检测,色谱柱为 XBridge C18 柱(5 μm, 4.6×250 mm, 美国 Waters 公司)。流动相 A:含体积分数 0.1%三氟乙酸的乙腈,流动相 B:含体积分数 0.1%三氟乙酸的水,流速:1 ml/min;洗脱梯度:0~5 min:5% A,5.01~10 min:80% A,10.01~18 min:100% A,18.01~20 min:5% A。(3)产品稳定性检测。注射液室温放置 180 min 观察体外稳定性;ICR 小鼠尾静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 注射液(3.7 MBq, 0.1 ml)后 90 min,眼球后取血测定体内稳定性。(4)无菌实验及细菌内毒素实验。将 3 个不同批次的注射液送至北京协和医院检验科细菌室进行 14 d 细菌培养。细菌内毒素实验采用鲎实验法,参照《中华人民共和国药典》(2015 版)规定的细菌内毒素检查法^[9],依次完成鲎试剂灵敏度的复核、注射液的干扰实验和样品细菌内毒素的检查。(5)异常毒性试验。根据《中华人民共和国药典》(2015 版)规定^[9],取 ICR 小鼠 5 只,按正常饲养条件饲养。每只尾静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 37 MBq (0.5 ml),4~5 s 内匀速注射完毕。观察注射后 48 h 内小鼠生存情况。

3.正常小鼠生物分布与 microPET 显像。取雌性 ICR 小鼠 16 只,按随机数字表法分为 4 组(每组 4 只),尾静脉注射 1.11 MBq ⁶⁸Ga-FAPI-04。分别在注射后 5、30、60 及 120 min 颈椎脱臼处死,分离器官并测量其放射性计数,经衰减校正后计算每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

取正常 ICR 小鼠 3 只,在持续异氟烷(体积分数 1.5%)麻醉下尾静脉注射 1.85 MBq ⁶⁸Ga-FAPI-04 即刻行 microPET 显像,动态连续采集 60 min。勾画血池(取心脏处)、肝、肾及右侧上肢肌肉感兴趣区(region of interest, ROI),获得时间-放射性曲线(time-activity curve, TAC)。

4.荷瘤裸鼠显像及肿瘤免疫组织化学分析。取 6 只 BALB/c 裸鼠于右侧上肢肩部接种 HepG2 人肝细胞肝癌细胞,每只 5×10⁶ 个细胞,待肿瘤平均直径达 1 cm 时用于显像。每只裸鼠经尾静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 (8.80±0.19) MBq,在持续异氟烷(体积分数 1.5%)麻醉下,即刻行 microPET 60 min 动态显像。

观察荷瘤裸鼠体内各脏器及肿瘤对⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取情况。显像结束后颈椎脱臼处死荷瘤裸鼠,取出肿瘤组织进行蜡块包埋,切片后行 FAP 染色,光学显微镜下观察染色结果。

5.健康志愿者 PET/CT 显像。检查前志愿者无需特殊准备,首先采集全身低剂量 CT(120 kV, 100 mA, 层厚 2.5 mm, 旋转时间 0.5 s, 螺距 1.0)用于图像定位及 PET 衰减校正。床旁经肘静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 185 MBq 后即刻进行 PET 摇篮床扫描,扫描范围为颅顶至大腿中段(共 5 个床位),共采集 9 次(3×30 s/床位,3×60 s/床位,3×120 s/床位)。

6.统计学处理。使用 Prism 7.0 统计软件分析数据。符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

结 果

1. ⁶⁸Ga-FAPI-04 的合成。手工合成⁶⁸Ga-FAPI-04 约需 20 min,标记率 70%~80%。经纯化后产品放化产率(经衰变校正)为(68.7±4.0)%(n=11),放射性浓度为 68.5~118.4 MBq/ml,产品比活度为(0.76~1.68)×10¹⁶ Bq/mol。

2. ⁶⁸Ga-FAPI-04 的质量控制。产品为无色澄明溶液,pH 值约为 7.0。HPLC 示⁶⁸Ga-FAPI-04 保留时间 11.4 min,放化纯>99%。室温放置 180 min, HPLC 示⁶⁸Ga-FAPI-04 保留时间 11.5 min,放化纯仍>99%,提示体外稳定性良好。90 min 后取血样 HPLC 示⁶⁸Ga-FAPI-04 保留时间 11.2 min,放化纯>99%,表明体内稳定性良好。3 批样品经 14 d 细菌培养均未见细菌生长,细菌内毒素检查均为阴性。

3.正常小鼠体内生物分布与 mircoPET 显像。正常小鼠尾静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 后 5、30、60 及 120 min 体内分布见表 1,药物在肝中清除迅速,注射后 5 min 为(13.30±3.85) %ID/g,30 min 为(1.54±0.42) %ID/g,60 min 为(0.34±0.20) %ID/g,120 min 为(0.32±0.16) %ID/g,表明药物在静脉注射后 30 min 肝本底即可降到较低水平。MircoPET 显像结果进一步证实静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 后各器官清除速度较快(图 2)。

4.荷瘤裸鼠显像与免疫组织化学检查结果。HepG2 荷瘤裸鼠尾静脉注射⁶⁸Ga-FAPI-04 后 60 min 内器官放射性分布动态变化如图 3A 所示,前 10 min 肿瘤已显影,但血池及体内本底较高,注射后 30~40 min 体内本底基本洗脱,肿瘤仍可见。肿瘤与血池、肿瘤与肌肉的靶本底比值(target-background ratio, TBR)持续升高,5 min 时分别为 1.03±0.15、1.66±0.24,55 min

表 1 ^{68}Ga -FAPI-04 在正常 ICR 小鼠体内的生物分布 ($\% \text{ID/g}$; $\bar{x} \pm s$)

器官或组织	注射后不同时间的生物分布			
	5 min	30 min	60 min	120 min
血液	5.40±2.35	3.29±0.74	0.68±0.35	0.31±0.06
脑	0.18±0.11	0.18±0.09	0.07±0.04	0.05±0.03
心脏	2.52±1.35	1.43±0.30	0.25±0.12	0.25±0.11
肝	13.30±3.85	1.54±0.42	0.34±0.20	0.32±0.16
脾	8.69±1.72	1.61±0.49	0.25±0.15	0.20±0.11
肺	6.05±3.17	3.17±0.88	1.13±0.68	0.58±0.40
肾	19.86±0.59	7.32±4.13	2.17±1.07	2.15±0.74
胃	1.87±0.57	1.63±0.26	0.62±0.40	0.48±0.29
小肠	3.00±1.74	2.28±0.44	1.06±0.97	0.45±0.16
肌肉	1.76±0.98	1.90±0.75	0.32±0.19	0.42±0.22
胰腺	1.95±0.84	1.35±0.43	0.33±0.24	0.36±0.14
骨骼	3.37±0.77	2.66±0.26	1.14±0.62	1.32±0.52

注:每个时间点小鼠 4 只; $\% \text{ID/g}$ 为每克组织百分注射剂量率, FAPI 为成纤维细胞活化蛋白抑制剂

时为 2.34 ± 0.82 、 3.24 ± 1.06 ; 而肿瘤与肝的 TBR 则较稳定, 分别为 1.74 ± 0.26 (5 min)、 1.63 ± 0.28 (15 min)、 1.98 ± 0.04 (25 min)、 2.14 ± 0.01 (35 min)、 1.68 ± 0.06 (45 min) 和 1.54 ± 0.18 (55 min)。从早期时间点 (15~35 min) 的肿瘤与肝的 TBR 可以看出, 该探针在肿瘤组织的滞留时间较其他代谢组织有了明显的延长, 提示有特异性结合。荷瘤裸鼠血池、肝、肌肉及

肿瘤组织 TAC 见图 3B。免疫组织化学染色结果示肿瘤间质及肿瘤细胞均有 FAP 表达。

5. 健康志愿者 ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 显像。健康志愿者动态显像可见主要器官包括脑、心脏、肺等 ^{68}Ga -FAPI-04 清除较快, 仅肾盂和膀胱内可见放射性尿液滞留; 女性健康志愿者可见子宫体摄取 (图 4)。

讨 论

^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像在肝细胞肝癌的诊断方面价值有限, 这是由于肝 FDG 本底较高, 而高分化肝细胞肝癌胞质中葡萄糖-6-磷酸酶水平增高, 葡萄糖-6-磷酸酶将生成的 FDG-6-磷酸转化为 FDG 并转运至胞外, 使 ^{18}F -FDG 在细胞内滞留减少而呈假阴性结果。笔者此前的研究发现, ^{11}C -乙酸盐 (acetate) 能够弥补 ^{18}F -FDG 对于中~高分化肝细胞肝癌的检出率不足^[10-13]。然而 ^{11}C 需要加速器生产, 且半衰期较短, 这一定程度上限制了 ^{11}C -acetate 的临床推广应用。 ^{68}Ga 生产不需要加速器, 生产工艺较为简单, 成本较低^[14-15]。本研究中, ^{68}Ga -FAPI-04 的手工标记方法简便易行, 单次标记仅需 20 min, 且合成产率高、产物比活度高。标记

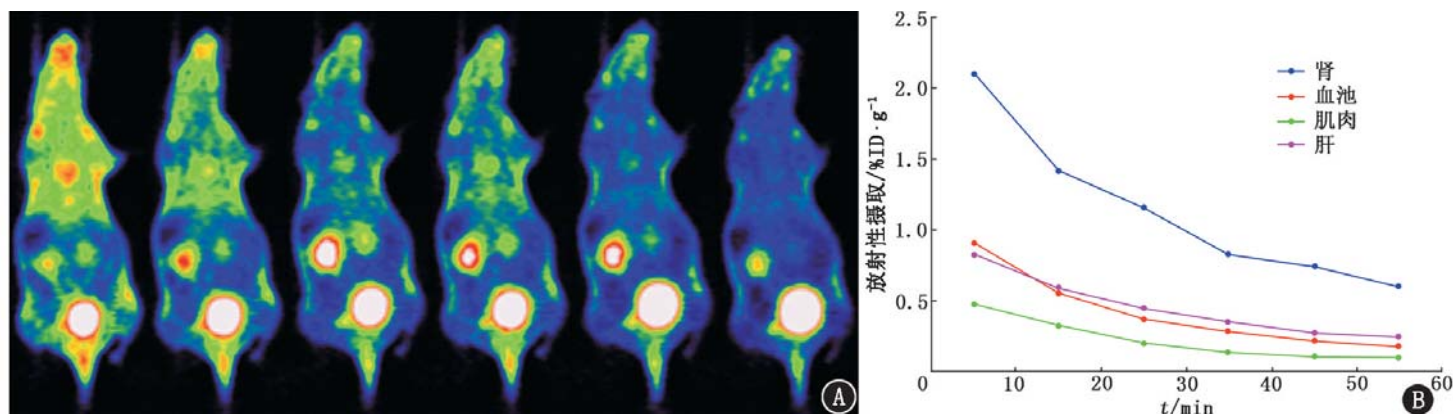


图 2 正常 ICR 小鼠注射 ^{68}Ga -成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (FAPI)-04 后不同时间的 microPET 显像图 (A; 从左至右分别为 0~10、10.01~20、20.01~30、30.01~40、40.01~50 和 50.01~60 min; 图 3 同) 及体内主要脏器时间-放射性曲线 (B)。 $\% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ 为每克组织百分注射剂量率

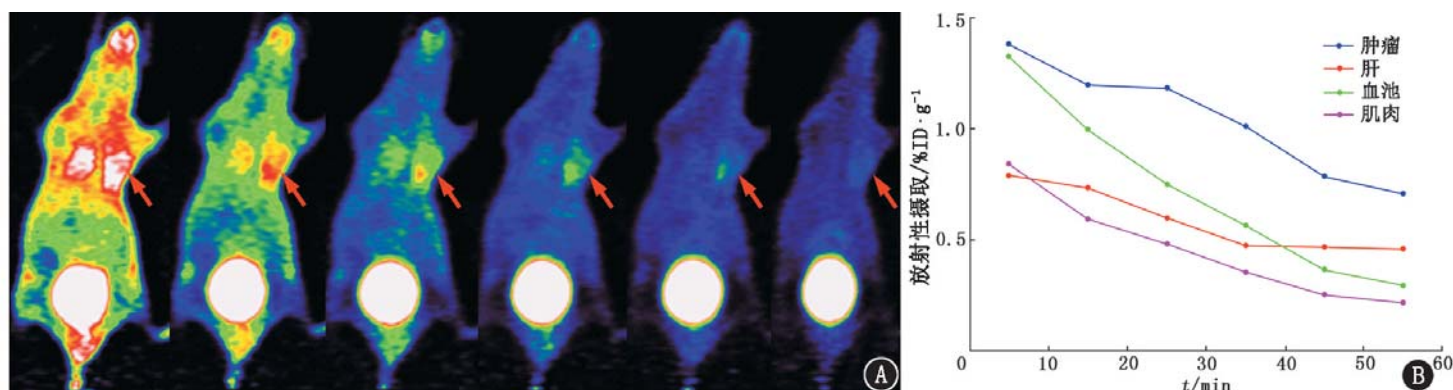


图 3 人肝细胞肝癌 HepG2 荷瘤裸鼠注射 ^{68}Ga -FAPI-04 后不同时间的 microPET 动态显像图 (箭头示肿瘤; A) 及体内主要脏器时间-放射性曲线 (B)



图4 健康志愿者(女,56岁) ^{68}Ga -成纤维细胞活化蛋白抑制剂(FAPI)-04 PET/CT 动态显像图。可见显像剂在注射后迅速从血池相洗脱,脑部基本未见放射性浓聚;注射后 15 min,肝、脾放射性本底基本消退;注射后 30 min 口咽部唾液腺放射性本底基本消退;双肾实质内示踪剂从肾盂逐渐排入膀胱,膀胱逐渐增大

产品注射液性状良好,无菌、无热源,无异常毒性,体内外稳定性良好,非常适用于临床转化及推广应用。本研究 ^{68}Ga -FAPI-04 在正常小鼠体内的生物学分布实验显示,除了肾作为药物的排泄器官摄取较高外,肝、脾、脑、胰腺等器官摄取均较低,表明 ^{68}Ga -FAPI-04 可作为低本底的显像剂应用于相应靶器官肿瘤的检出。本研究中,HepG2 荷瘤裸鼠 microPET 显像示肿瘤对 ^{68}Ga -FAPI-04 有特异性摄取,肿瘤与血池及对侧上肢肌肉的 TBR 随时间延长而增高,而肿瘤与肝的 TBR 趋于稳定,进一步验证了该探针可用于肝细胞肝癌的检出。

^{68}Ga -FAPI-04 可与肿瘤中高表达的 FAP 特异性结合,是一个具有广谱肿瘤显像能力的受体靶向探针。与其他肿瘤广谱 PET 显像剂相比,FAPI 显

像无需特殊准备环节,无需患者禁食,且能在短时间内完成采集,会提高患者舒适度并优化显像工作流程。本研究中, ^{68}Ga -FAPI-04 注射后 35 min 即可达到高 TBR,有望在临床应用中缩短患者等候时间。除此之外,有研究通过 FAP 免疫组织化学结果与 Western blot 证实了肝细胞肝癌的 FAP 表达与其分化及分期相关^[4]。本研究选用 HepG2 细胞株接种裸鼠所得的肿瘤接近中分化肝细胞肝癌形态,显像结果较为理想。高分化肝细胞肝癌的 ^{18}F -FDG 摄取程度接近于正常肝组织,以后的临床应用中笔者将对比 ^{18}F -FDG 和 ^{68}Ga -FAPI-04 在肝占位患者中的差异。

本研究中,健康志愿者的 ^{68}Ga -FAPI-04 PET 显像显示 30~40 min 的肝本底已经降低,其余体内器官均未见明显摄取。女性子宫体部的摄取考虑为正常摄取,在文献中图像亦有所显示^[5-8],其机制尚需要进一步研究。 ^{68}Ga -FAPI-04 在本研究组的临床转化结果同现有其他中心结果一致^[5-8]。

在前期动物实验及健康志愿者的显像中,可以看到除了肝摄取较低外,在 ^{18}F -FDG 显像会出现高摄取的器官(如脑、脾等部位)均有较低 ^{68}Ga -FAPI-04 摄取。文献报道 90% 以上的上皮来源肿瘤均有不同程度的 FAP 表达^[3],如乳腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌等。28 种肿瘤患者 ^{68}Ga -FAPI-04 显像已被报道^[5],预期在头颈部肿瘤、脑肿瘤、胰腺癌以及其他 ^{18}F -FDG 应用受限的肿瘤上, ^{68}Ga -FAPI-04 有更广泛的应用前景。在本研究的基础上,本研究组后续将会开展更多的临床适应证研究。

总之,本研究表明, ^{68}Ga -FAPI-04 合成工艺简便,合成产品符合放射性药物的质量要求,动物实验结果及健康志愿者显像良好,是一种非常有应用前景的 FAP 显像剂。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1749-1768. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- [2] Affo S, Yu LX, Schwabe RF. The role of cancer-associated fibroblasts and fibrosis in liver cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2017, 12: 153-186. DOI:10.1146/annurev-pathol-052016-100322.
- [3] 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.

- [4] Zou B, Liu X, Zhang B, et al. The expression of FAP in hepatocellular carcinoma cells is induced by hypoxia and correlates with poor clinical outcomes[J]. J Cancer, 2018, 9(18): 3278-3286. DOI:10.7150/jca.25775.
- [5] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 801-805. DOI:10.2967/jnumed.119.227967.
- [6] 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.
- [7] Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein[J]. J Nucl Med, 2018, 59(9): 1415-1422. DOI:10.2967/jnumed.118.210443.
- [8] Giesel FL, 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. DOI:10.2967/jnumed.118.215913.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 154.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of People's Republic of China[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 154.
- [10] 霍力, 党永红, 崔瑞雪, 等. ¹¹C-乙酸盐 PET 双时相显像鉴别诊断肝原发肿瘤[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(2): 96-99. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.02.004.
Huo L, Dang YH, Cui RX, et al. Detection of primary hepatoma with early and routine ¹¹C-acetate PET imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(2): 96-99. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.02.004.
- [11] 赵升, 赵雷, 张锐, 等. ¹¹C-乙酸盐与¹⁸F-FDG PET/CT 联合显像在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(9): 623-624. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.010.
- Zhao S, Zhao L, Zhang R, et al. Application of ¹¹C-acetate PET/CT combined with ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis of primary liver cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 623-624. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.010.
- [12] Huo L, Dang Y, Lv J, et al. Application of dual phase imaging of ¹¹C-acetate positron emission tomography on differential diagnosis of small hepatic lesions[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96517. DOI:10.1371/journal.pone.0096517.
- [13] 霍力, 党永红, 崔瑞雪, 等. 158 例肝肿瘤患者影像学检查的比较分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(5): 364-367. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.05.014.
Huo L, Dang YH, Cui RX, et al. Comparison analysis of multimodalities images in 158 patients with hepatic tumor[J]. Natl Med J China, 2014, 94(5): 364-367. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.05.014.
- [14] 黄斌, 方伟, 田伟, 等. ⁶⁸Ga-NOTA-Duramycin 的标记与生物分布实验研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(4): 286-290. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.04.011.
Huang B, Fang W, Tian W, et al. Experimental study of labeling and biodistribution of ⁶⁸Ga-NOTA-Duramycin[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 32(4): 286-290. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.04.011.
- [15] 张静静, 朱朝晖, 党永红, 等. ⁶⁸Ga-DOTATATE 的合成及动物实验研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(6): 490-494. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.016.
Zhang JJ, Zhu ZH, Dang YH, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of ⁶⁸Ga-DOTATATE in mice[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(6): 490-494. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.016.

(收稿日期:2019-11-01)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的“致谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部