

Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 的自动化合成 与体内显像

江骁^{1,2} 王潇雄¹ 申太鹏¹ 姚玉唐¹ 李秀丽¹ 谌佳琪¹ 寇莹¹
陈梅华¹ 陈世容¹ 肖定琼¹ 赵檬¹ 陆皓¹ 李佳屿¹ 胡生焰³
胡晓平³ 罗志福² 周星⁴ 李川⁴ 程祝忠¹

¹四川省肿瘤医院放射肿瘤学四川省重点实验室,成都 610041;²中国原子能科学研究院同位素研究所,北京 102413;³北京派特生物技术有限公司,北京 100093;⁴川北医学院影像学院,南充 637000

通信作者:程祝忠, Email: chengzhuzhong@163.com

【摘要】 目的 自动化合成 Al¹⁸F-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (NOTA)-成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAPI)-04, 并进行体内显像, 评估其诊断肿瘤的效能。方法 利用 All-in-one 型自动合成模块合成 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04, 并进行质量分析; 取 3 只正常 BALB/c 小鼠和 3 只 4T1 小鼠乳腺癌荷瘤小鼠进行 PET/CT 显像, 观察体内 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 分布情况; 对 1 例肝细胞肝癌患者 (男, 51 岁) 进行 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 和 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像, 评估其对肝癌的诊断效能。结果 自动化合成 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 的时间约为 35 min, 合成产率约为 (25.2±1.9)% (衰减校正后, n=3), 产品为无色透明溶液, pH 值为 7.0~7.5, 其比活度为 (46.11±3.07) GBq/μmol (衰减校正后, n=3), 纯化纯大于 99.0%, 室温放置 6 h 后纯化纯仍大于 98.0%。小鼠体内显像示 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 的生理性摄取主要在胆道系统和膀胱中, 且高度浓聚于肿瘤病灶区域; 肝细胞肝癌患者 PET/CT 显像示 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 和 ¹⁸F-FDG PET/CT 在胸骨旁淋巴结、膈上前组淋巴结、肝门区淋巴结、胰十二指肠韧带区淋巴结、腹主动脉旁淋巴结的靶本比值 (TBR) 分别为 4.1、8.9、5.4、4.8、2.2 和 1.0、2.8、5.0、2.1、1.1。结论 基于 All-in-one 型自动合成模块合成 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04, 合成时间较短、产率高、稳定性好, 高度浓聚于病灶区域, 其 PET 图像对比度高, 诊断性能优异。

【关键词】 膜蛋白质类; 成纤维细胞; 氟放射性同位素; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 小鼠; 拮抗剂和抑制剂

基金项目: 四川省科技计划项目 (2019YJ0574)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200708-00272

Automatic synthesis and *in vivo* imaging of Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04

Jiang Xiao^{1,2}, Wang Xiaoxiong¹, Shen Taipeng¹, Yao Yutang¹, Li Xiuli¹, Shen Jiaqi¹, Kou Ying¹, Chen Meihua¹, Chen Shirong¹, Xiao Dingqiong¹, Zhao Meng¹, Lu Hao¹, Li Jiayu¹, Hu Shengyan³, Hu Xiaoping³, Luo Zhifu², Zhou Xing⁴, Li Chuan⁴, Cheng Zhuzhong¹

¹Radiation Oncology Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, China;

²Institute of Isotope, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China; ³Beijing PET Technology Corporation, Beijing 100093, China; ⁴North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Cheng Zhuzhong, Email: chengzhuzhong@163.com

【Abstract】 Objective To automatically synthesize Al¹⁸F-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)-fibroblast activation protein inhibitor (FAPI)-04, perform PET/CT imaging *in vivo*, and evaluate its diagnostic efficacy on tumors. **Methods** Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 was produced in All-in-one automatic synthesis module and its quality control was conducted by high performance liquid chromatography (HPLC) equipped with a radioactive detector. Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 PET/CT imaging was performed in normal BALB/c mice (n=3) and 4T1 breast cancer models (n=3) to determine its biodistribution. Then Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG PET/CT imaging were performed in a hepatocellular carcinoma patient (male, 51 years old). **Results** The synthesis time of Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 was about 35 min, and the radiochemical yield was (25.2±1.9)% (attenuation correction, n=3). The product was colorless transparent solution with pH value of 7.0–7.5, and the specific activity was (46.11±3.07) GBq/μmol (attenuation correction, n=3). The radiochemical purity was above 99.0% and was still above 98.0% at room temperature after 6 h. PET/CT imaging in mice showed that physiological uptake of Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 was mainly in

biliary system and bladder, and $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 highly concentrated in tumor xenografts. PET/CT imaging in the patient showed that $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 obtained high tumor background ratio (TBR) values of 4.1, 8.9, 5.4, 4.8, 2.2 in parasternal lymph nodes, anterior diaphragmatic lymph nodes, hilar lymph nodes, pancreaticoduodenal ligament lymph nodes, abdominal aortic lymph nodes, respectively, while TBR values were 1.0, 2.8, 5.0, 2.1, 1.1 by ^{18}F -FDG. **Conclusions** $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 can be synthesized with short time, high radiochemical yield and good stability using All-in-one module. $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 PET/CT imaging has high contrast and excellent diagnostic efficacy on tumors.

【Key words】 Membrane proteins; Fibroblasts; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Mice; Antagonists and inhibitors

Fund program: Sichuan Science and Technology Project (2019YJ0574)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200708-00272

成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种广泛存在于上皮肿瘤细胞中的抗原,其与肿瘤细胞多药耐药、免疫抑制及上皮细胞间质化状态的形成和维持密切相关^[1-3]。以 FAP 为靶点的肿瘤治疗策略,如 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)^[4]、FAP 酶激活式前体药物^[5]、FAP 为靶点的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法^[6-7]、FAP 疫苗^[8]等,虽然拓宽了肿瘤治疗的思路,但均未转化至临床应用。

FAPI 标记的正电子分子影像探针的靶本比值(tumor background ratio, TBR)在 3 以上,其 PET 图像对比度高,诊断性能优异^[9-11]。相较于 ^{18}F -FDG, FAPI 标记的正电子分子影像探针显像不受血糖影响,诊断等待时间短、具有良好的肿瘤特异性和广谱性,使得 FAPI 有望成为继 ^{18}F -FDG 后广谱特异性的肿瘤分子影像探针。目前报道的 FAPI 显像主要使用 ^{68}Ga 标记^[12-13], $Al^{18}F$ 标记 FAPI 探针的系统性研究报道较少;部分研究进行了 ^{18}F 标记 FAPI,但没有公开标记物的结构^[14-15]。本研究进行 $Al^{18}F$ -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid,NOTA)-FAPI-04 的自动化合成,并对其质量进行质量控制和体内 PET/CT 显像,现报道如下。

材料与方法

一、实验材料

1.主要材料与仪器。NOTA-FAPI-04 前体购于北京派特生物技术有限公司;氯化铝、乙酸、无水乙醇、无水乙醇、三氟乙酸(trifluoroacetic acid, TFA)均购自美国 Sigma 公司;生理盐水、注射用水购自四川美大康佳乐药业有限公司;异氟烷购于山东科源制药股份有限公司。HM-10 回旋加速器购自日本住友重机械工业株式会社;All-in-one 型多功能药物合成模块购自比利时 Trasis 公司;CRC-25R 活度计购自美国 Capintec 公司;WondaSil C18 柱(4.6 mm×

250 mm)购自日本岛津公司;HLB 柱、QMA 柱购自美国 Waters 公司;LC-15C 分析型高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪购自日本岛津公司;Millex-GS 无菌过滤器(0.22 μm)购自美国 Millipore 公司;Wizard 2470 γ 计数器购自美国 PerkinElmer 公司;VMR 小动物吸入麻醉机购自美国 Matrx 公司;BioGraph mCT 64 型 PET/CT 仪购自德国 Siemens 公司。

2.实验动物和细胞。BALB/c 小鼠,雌性($n=10$),6~8 周龄,体质量约 150 g,无特殊病原体(specific-pathogen free, SPF)级,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供[实验动物许可证号:SCXK(京)2019-0008]。4T1 小鼠乳腺癌细胞由中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心提供。动物实验通过四川省肿瘤医院伦理委员会批准(审批号:SCCHEC-04-2020-001)。

3.肝癌患者。男,51 岁,1 年前因肝细胞肝癌行腹腔镜下左半肝切除术,2 周前 CT 提示右侧心膈角区、肝门区、尾状叶旁多个增大淋巴结,入院行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像后再行 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 PET/CT 显像。研究经四川省肿瘤医院伦理委员会批准(审批号:SCCHEC-04-2020-001),患者在检查前签署知情同意书。

二、实验方法

1.自动化合成。NOTA-FAPI-04 前体与 $[Al^{18}F]^{2+}$ 离子进行一步螯合反应,直接得到产物(图 1)。具体步骤:编辑相应的合成程序,连接好管线后运行 All-in-one 的自检程序,进行气体流量、气密性检查,自检结束后将各个试剂瓶、QMA 柱、HLB 柱连接好,关闭热室;用 10 MeV、55 μA 的质子束流连续轰击 ^{18}O - H_2O 50 min,通过 $^{18}O(p, n)^{18}F$ 核反应,生成 ^{18}F 离子;用氦气将带有 ^{18}F 离子的靶水传入靶水收集注射器中;收集完毕后用氮气将靶水吹入 QMA 柱中,使 ^{18}F 离子吸附在 QMA 柱上;使用 1.0 ml 生理盐水通过 QMA 柱,使含有 ^{18}F 离子的淋洗液进入反应瓶

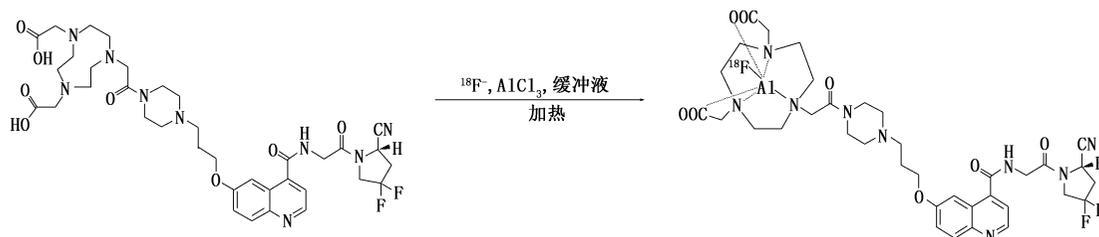


图 1 $Al^{18}F$ -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 的合成路线

中,再加入 2.5 ml 无水乙腈,加热反应瓶至 100 °C 将淋洗液与无水乙腈的混合物完全蒸干;加入 2.0 ml 含有 0.15 mg NOTA-FAPI-04 前体的乙腈溶液至反应瓶,再加入 4.0 ml 醋酸盐缓冲液(pH=4)和 10 μ l 氯化铝溶液(1 mg/ml),在密闭的反应瓶中 130 °C 氟化 8 min;冷却至室温后用乙腈稀释至 8 ml,用氮气压使反应瓶中液体通过 HLB 柱并进入废液瓶中,再用 10 ml 体积分数 5% 的乙醇通过 HLB 柱后进入到废液瓶中,用 0.5 ml 无水乙醇通过 HLB 柱将产物淋洗下来,加入 0.1 ml 维生素 C 溶液(100 mg/L),再加入 10 ml 生理盐水;经 0.22 μ m 滤膜除菌后收集到产品瓶中。

2.质量分析。将合成得到的产品 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 和 NOTA-FAPI-04 前体(标准品用无水乙腈溶解)注入 HPLC 中分析保留时间,产品采用放射性检测器和紫外检测器检测,前体仅采用紫外检测器检测。分析条件如下:流动相 A:体积分数 0.1%TFA 乙腈溶液;流动相 B:体积分数 0.1% TFA 水溶液;采用梯度洗脱,0~30 min,8%~35% A,总流速为 1 ml/min,紫外检测波长为 220 nm。HPLC 检测产品注射液在室温放置 2、4、6 h 后的放化纯,检测其稳定性。另外,依次对 3 个批次的产品进行外观、颜色和透明度的检查,利用精密 pH 试纸测量其 pH 值,利用半衰期计算方法进行核素纯度检测,委托四川省肿瘤医院检验科检测细菌内毒素、无菌性。

取 37 MBq $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 加入 3 ml 正辛醇和 3 ml PBS(pH=7.4)中,充分涡旋 5 min,在离心机中室温离心(转速为 5 000 r/min,半径 75 mm)分层 5 min。分别取有机相和水相各 0.5 ml 于干净测量管中,分别测量其放射性计数,通过有机相和水相的放射性计数比值来计算脂水分分配系数 P。移取正辛醇中的样品进行再分配,重复上述步骤 3 次,直到 P 值基本一致。脂水分分配系数 P 越小,表明标记物的水溶性越好;分配系数越大,表明标记物的脂溶性越好。

3. $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 在小鼠中的 PET/CT 显像。将对数生长期的 4T1 小鼠乳腺癌细胞($1.5 \times$

10^{10} 个/L)与基质胶按体积比 1:1 混合,接种于 BALB/c 小鼠左侧后肢外侧(200 μ l/只),至肿瘤最大径长至约 0.6~0.8 cm 时用于显像实验。取 3 只正常 BALB/c 小鼠和 3 只荷瘤小鼠,予尾静脉注射 7.4 MBq $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04,注射后 1 h 用异氟烷气体麻醉后行 PET/CT 显像,扫描参数:管电压 140 kV,有效管电流 42 mA,层厚 1 mm,螺距 0.8,PET 图像采集使用三维模式,采集 8 min,PET 图像经 CT 衰减校正,图像重建方法为有序子集最大期望值迭代法,迭代次数 3,子集数 21,通过后处理得到 PET/CT 融合图像。

4.肝癌患者显像。 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 的注射剂量为 277.5 MBq,患者静卧 60 min 排尿后行 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 显像。 ^{18}F -FDG 的注射剂量为 280 MBq,患者静卧 60 min 排尿后行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像。2 次扫描均采用德国 Siemens Biograph mCT-64 PET/CT 仪,采集范围从颅顶至大腿中段,常规低剂量螺旋 CT 扫描,扫描参数:管电压 140 kV,有效管电流 42 mA,层厚 8 mm,螺距 0.8,PET 图像采集使用三维模式,常规采集 6~7 个床位,每个床位采集 2 min,PET 图像经 CT 衰减校正,图像重建方法为有序子集最大期望值迭代法,迭代次数 3,子集数 21,通过后处理得到 PET/CT 融合图像。

5.统计学处理。使用 Microsoft Excel 2007 软件分析数据。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1. $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 的合成。自动化合成 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 需 35 min,产量约为 (8.498 ± 0.566) GBq(衰减校正后, $n=3$),合成产率约为 $(25.2 \pm 1.9)\%$ (衰减校正后, $n=3$)。NOTA-FAPI-04 前体在 HPLC 紫外图谱中的保留时间约为 4 min;合成产品在 HPLC 放射性图谱的保留时间约为 12 min,在 HPLC 紫外图谱中残留前体的保留时间约为 4 min,结果显示,合成得到的放射性产物为 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04,且具有较高的放化纯(放化纯>99.0%)。

2. $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 的质量控制。产品为无色澄清溶液,无悬浮颗粒,pH 值为 7.0~7.5。放射性比活度为 (46.11 ± 3.07) GBq/ μ mol(衰减校正后, $n=3$),核素纯度大于 99.0%,在 2、4 和 6 h 后放化纯均大于 98.0%,表明其在常温下较稳定。3 批次的产品注射液细菌内毒素和无菌性检查结果均为阴性。 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 的脂水分配系数 $P = 5\ 830$ ($\log P = 3.766$),表明其脂溶性较好。

3. 小鼠 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 PET/CT 显像(图 2)。 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 在小鼠体内的生理性摄取主要在胆道系统和膀胱中,4T1 小鼠乳腺癌模型中肿瘤 SUV_{max} 为 5.7。

4. 肝癌患者 PET/CT 显像(图 3,4)。 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 的生理性摄取主要在双侧颌下腺、甲状腺、胆道系统、胰腺和膀胱;胸骨旁淋巴结($SUV_{max} = 6.6$)、膈上前组淋巴结($SUV_{max} = 14.2$)、肝门区淋巴结($SUV_{max} = 8.6$)、胰十二指肠韧带区淋巴结($SUV_{max} = 7.6$)、腹主动脉旁淋巴结($SUV_{max} = 3.5$)均摄取增高,TBR 分别为 4.1、8.9、5.4、4.8、2.2。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像示上述淋巴结 SUV_{max} 分别为 3.5、9.5、17.0、7.4、3.8,TBR 分别为 1.0、2.8、5.0、2.1、1.1。

讨 论

FAP 在 90% 的上皮肿瘤组织中表达,正常组织

中仅存在于愈合创面、胚胎组织及生理性重建器官中^[16-17];50%~95% 的肿瘤间质有 FAP 表达,靶位丰富^[18]。因此,FAP 是一种特异性强、稳定性好的广谱肿瘤靶标。喹啉类的 FAPI 可以通过与 FAP 酶结构域结合并内化,具有良好的靶向性能^[19]。研究发现, ^{68}Ga -FAPI 在 30 种不同类型肿瘤患者中显示出极高的诊断效能,初步结果显示其在肉瘤、食管癌、乳腺癌、胆管癌和肺癌中的摄取最高,其 SUV 可大于 12;肝细胞肝癌、结直肠癌、头颈部肿瘤、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌中的 SUV_{max} 为 6~12;嗜铬细胞瘤、肾细胞癌、分化型甲状腺癌、腺样囊性癌和胃癌中的 SUV_{max} 较低,均小于 6^[9-11]。

研究发现,用 ^{68}Ga 标记的以 FAP 为靶点的 ^{68}Ga -FAPI 在显像中 TBR 高于 ^{18}F -FDG^[12-14]。但由于 ^{68}Ga 的获得受制于 ^{68}Ge / ^{68}Ga 发生器,1 次只能生产 2~3 例患者的剂量;且 ^{68}Ga 半衰期过短(68 min),不适于多中心研究。因此亟需一种使用 ^{18}F (半衰期 110 min)标记 FAPI 的新方法来满足临床的需要。传统共价键标记的 ^{18}F 探针存在标记复杂、纯化复杂等缺点;而 $[Al^{18}F]^{2+}$ 螯合标记 ^{18}F 策略则适用于 FAPI 的探针研究。目前国内鲜有 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 自动合成的相关报道,本研究采用 $[Al^{18}F]^{2+}$ 螯合标记 ^{18}F 的策略,结合自动化合成模块,大剂量、自动化地合成了 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04,其产量大 $[(8.498 \pm 0.566)$ GBq,衰

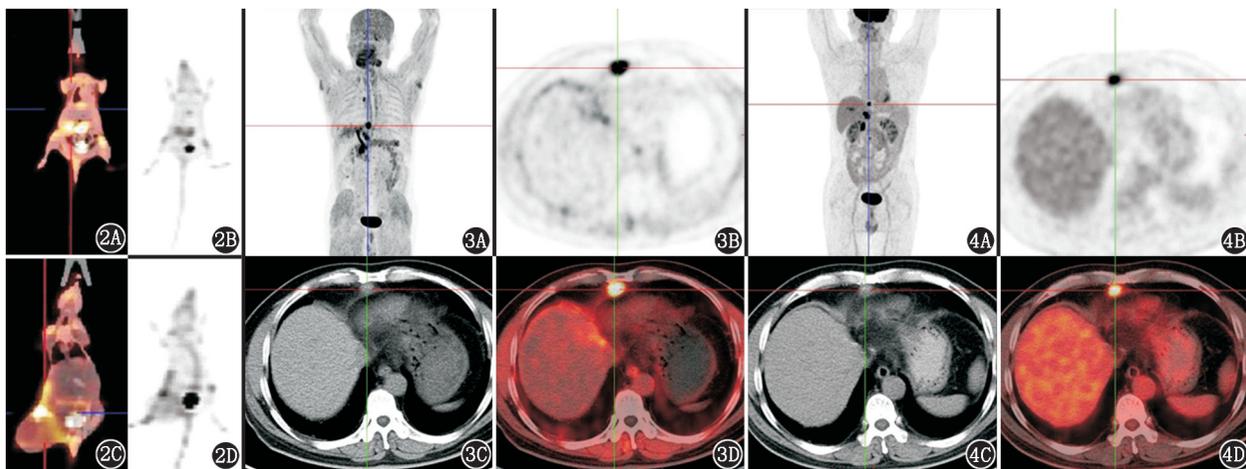


图 2 正常 BALB/c 小鼠(2A、2B)与小鼠乳腺癌细胞 4T1 模型小鼠(2C、2D)的 $Al^{18}F$ -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 PET/CT 显像图。 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 在小鼠体内的生理性摄取主要在胆道系统和膀胱中,4T1 小鼠乳腺癌模型中肿瘤 SUV_{max} 为 5.7 图 3 肝细胞肝癌患者(男,51 岁) $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 PET/CT 显像图。3A.最大密度投影图示 $Al^{18}F$ -NOTA-FAPI-04 的生理性摄取主要在双侧颌下腺、甲状腺、胆道系统、胰腺和膀胱,胸骨旁淋巴结($SUV_{max} = 6.6$)、膈上前组淋巴结($SUV_{max} = 14.2$)、肝门区淋巴结($SUV_{max} = 8.6$)、胰十二指肠韧带区淋巴结($SUV_{max} = 7.6$)、腹主动脉旁淋巴结($SUV_{max} = 3.5$)均摄取增高;3B~3D.膈上前组淋巴结转移 PET/CT 图像 图 4 同一患者的 ^{18}F -FDG PET/CT 显像图。4A.最大密度投影图示 ^{18}F -FDG 的病理性摄取主要在胸骨旁淋巴结($SUV_{max} = 3.5$)、膈上前组淋巴结($SUV_{max} = 9.5$)、肝门区淋巴结($SUV_{max} = 17.0$)、胰十二指肠韧带区淋巴结($SUV_{max} = 7.4$)、腹主动脉旁淋巴结($SUV_{max} = 3.8$);4B~4D.膈上前组淋巴结转移 PET/CT 图像

减校正后, $n=3$]、产率高[(25.2±1.9) % , 衰减校正后, $n=3$]、合成时间较短(约 35 min)、比活度高[(46.11±3.07) GBq/μmol, 衰减校正后, $n=3$]、放化纯高(大于 99.0%)及稳定性好(6 h 后放化纯仍大于 98.0%)。动物模型的 PET/CT 显像表明, Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 可以浓聚在 FAP 高表达的 4T1 小鼠乳腺癌模型鼠的肿瘤中。初步临床 PET/CT 显像表明, Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 可以浓聚在肝细胞肝癌转移淋巴结中, 其检出的淋巴结个数(5 个)与¹⁸F-FDG PET/CT(5 个)一致, 转移淋巴结吸收 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 的 TBR 均高于¹⁸F-FDG PET/CT, 表明 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 的 PET 图像对比度高, 诊断性能优异。

本研究存在一定的不足。首先, 未估算 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 的辐射剂量。有研究报道⁶⁸Ga-FAPI 所致辐射剂量约为 1.6mSv/100 MBq, 一次典型的⁶⁸Ga-FAPI 注射剂量约 185 MBq, 导致辐射剂量共约 3.0 mSv, 小于¹⁸F-FDG(2.0 mSv/100 MBq)的辐射剂量^[14]; 但 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 所致的辐射剂量还需继续深入研究。其次, 由于客观条件的限制本研究未能将 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 与⁶⁸Ga-FAPI-04 进行对照研究, 后续工作将深入对比 Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04、⁶⁸Ga-FAPI-04 和¹⁸F-FDG 这 3 种显像剂的临床诊断效能。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 江骁; 研究实施、论文撰写、统计分析、经费支持; 王潇雄、申大鹏、姚玉唐、李秀丽、湛佳琪、寇莹、陈梅华、陈世容、肖定琼、赵檬、陆皓、李佳屿、胡生焰、胡晓平、周星、李川; 研究实施; 罗志福; 研究指导、论文审阅; 程祝忠; 研究指导、研究实施

参 考 文 献

- [1] Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes—bipolar effects of the tumour stroma in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(11): 839-849. DOI:10.1038/nrc1477.
- [2] Schreiber H, Rowley DA. Cancer. Awakening immunity[J]. Science, 2010, 330(6005): 761-762. DOI:10.1126/science.1198345.
- [3] Wang H, Wu Q, Liu Z, et al. Downregulation of FAP suppresses cell proliferation and metastasis through PTEN/PI3K/AKT and Ras-ERK signaling in oral squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1155. DOI:10.1038/cddis.2014.122.
- [4] Eager RM, Cunningham CC, Senzer N, et al. Phase II trial of talabostat and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009, 21(6): 464-472. DOI:10.1016/j.clon.2009.04.007.
- [5] Brennen WN, Rosen DM, Wang H, et al. Targeting carcinoma-associated fibroblasts within the tumor stroma with a fibroblast activation protein-activated prodrug[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(17): 1320-1334. DOI:10.1093/jnci/djs336.
- [6] Tran E, Chinnasamy D, Yu Z, et al. Immune targeting of fibroblast activation protein triggers recognition of multipotent bone marrow stromal cells and cachexia[J]. J Exp Med, 2013, 210(6): 1125-1135. DOI:10.1084/jem.20130110.
- [7] Kakarla S, Chow KK, Mata M, et al. Antitumor effects of chimeric receptor engineered human T cells directed to tumor stroma[J]. Mol Ther, 2013, 21(8): 1611-1620. DOI:10.1038/mt.2013.110.
- [8] Fang J, Hu B, Li S, et al. A multi-antigen vaccine in combination with an immunotoxin targeting tumor-associated fibroblast for treating murine melanoma[J]. Mol Ther Oncolytics, 2016, 3: 16007. DOI:10.1038/mto.2016.7.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Giesel F, Adeberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT using either ¹⁸F-AIF or cold-kit ⁶⁸Ga-labeling: biodistribution, radiation dosimetry and tumor delineation in lung cancer patients[J]. J Nucl Med, 2021, 62(2): 201-207. DOI:10.2967/jnumed.120.245084.
- [15] 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): S168.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Dolznig H, Schweifer N, Puri C, et al. Characterization of cancer stroma markers: in silico analysis of an mRNA expression database for fibroblast activation protein and endosialin[J]. Cancer Immun, 2005, 5: 10.
- [19] 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.

(收稿日期:2020-07-08)