

FAPI PET 分子影像：微环境重编程可视化 开拓肿瘤生物学研究新视野

陈若华 黄钢 刘建军

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200127

通信作者: 刘建军, Email: nuclearj@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20251117-00408

FAPI PET imaging: visualizing microenvironment reprogramming opens new horizons in tumor biology research

Chen Ruohua, Huang Gang, Liu Jianjun

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Liu Jianjun, Email: nuclearj@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20251117-00408

2019 年, *The Journal of Nuclear Medicine* 首次报道了关于⁶⁸Ga-成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)-04 PET/CT 在 28 种不同类型恶性肿瘤中的临床研究结果, 该研究发现 FAPI PET/CT 能够清晰显示多种恶性肿瘤的原发灶与转移灶^[1], 掀起了靶向成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 的分子影像技术在肿瘤应用研究的热潮。2021 年, 《中华核医学与分子影像杂志》以重点号形式, 系统展望了基于 FAP 靶点的核素诊疗一体化技术在肿瘤临床应用中的巨大潜力, 进一步推动了该领域在中国的研究与临床转化^[2]。以喹啉结构为基础的 FAPI PET/CT 已被公认为是继¹⁸F-FDG PET/CT 之后又一里程碑式的分子影像技术, 其不仅推动了肿瘤微环境可视化研究的发展, 也为理解肿瘤生物学行为提供了全新的工具。

FAP 作为一种 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶, 在超过 90% 的上皮源性肿瘤基质中呈现高表达, 而在绝大多数正常成人组织、良性肿瘤及癌前病变中几乎不表达或表达极低^[3]。这种显著的表达差异, 构成了靶向 FAP 分子影像实现高信噪比与高对比度显像的生物学基础。研究证实, FAPI PET/CT 在结直肠癌、胃癌、胰腺癌、胆管癌、卵巢癌等特定类型肿瘤中, 相较于¹⁸F-FDG PET/CT 展现出独特优势^[4]。近年来, 随着新型分子探针的不断研发, 如聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 修饰的¹⁸F-AIF-P-FAPI^[5]、Al¹⁸F 标记糖肽修饰的 FAPI^[6]等, FAPI PET 在图像质量、靶/本底比和临床适用性方面均得到进一步提

升。在本期重点号中, 何曦等^[7]评估了新型分子探针⁶⁴Cu-FAPI-XT117 在恶性实体瘤患者中临床应用的可行性, 结果显示其耐受性良好, 无不良事件发生, 时间-活度曲线显示子宫摄取较高, 其他器官的本底活性相对较低; 与¹⁸F-FDG 相比, ⁶⁴Cu-FAPI-XT117 在淋巴结和远处转移灶可显示出更多病灶和更高的摄取。这一结果提示, 利用长半衰期核素标记的 FAPI 探针进行显像可能成为提升诊断效能的重要策略。

随着 FAP 靶向分子探针在诊断领域的成功, 其治疗应用也逐步展开。通过标记治疗性核素 (如¹⁷⁷Lu^[8]、²²⁵Ac^[9]), FAP 靶向放射性核素治疗有望发展为一种适用于“泛癌”的肿瘤微环境靶向新策略, 逐步形成核素诊疗一体化的精准医疗新模式。例如, Raeisi 等^[10]对转移性甲状腺髓样癌使用¹⁷⁷Lu-FAPI-2286 治疗 4 个周期后, 发现可显著降低患者的肿瘤负荷和颈部压迫症状。在本期重点号中, 陈健豪等^[11]研究发现, 靶向 FAP 的放射性药物¹⁷⁷Lu-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)-2P (FAPI)₂ 与免疫检查点抑制剂程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 联合应用可提高结直肠癌患者的存活率; 此外, 机制研究表明, 该联合疗法可重塑肿瘤免疫微环境, 增强抗肿瘤细胞间通讯, 激活 T 淋巴细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞与肿瘤细胞间如 Fas-FasL 等信号通路, 从而协同抑制肿瘤进展。该研究结果提示, FAP 靶向核素治疗具有免疫启动效应, 为克服微卫星稳定型

结直肠癌等难治性肿瘤的免疫耐药提供了新思路。

肿瘤微环境是由肿瘤细胞、基质细胞(包括免疫细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等)及非细胞成分(如细胞外基质、细胞因子)共同构成的复杂病理生态系统。该系统不仅为肿瘤细胞提供结构支架与营养底物,更通过代谢重编程、免疫抑制及血管新生等机制驱动肿瘤的发生发展、侵袭转移及耐药演进。微环境的动态重塑本质上反映了肿瘤细胞与宿主细胞间的协同进化过程。尽管微环境在肿瘤发生早期表现出抑癌特性,但在旁分泌信号网络调控下,基质细胞发生功能性重编程,转变为支持恶性增殖的促癌基质。这种病理性的细胞互作网络不仅构筑了限制药物递送的物理屏障,更形成了介导免疫逃逸的生化壁垒。在肿瘤微环境的多种基质细胞中,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是数量最丰富、功能最活跃的细胞群体之一,在肿瘤发生、发展、侵袭转移及治疗抵抗中发挥核心作用。CAFs并非一个均质化的细胞群体,而是一个在起源、表型和功能上均表现出高度异质性的细胞集合^[12]。CAFs的来源极为广泛,这种多元化的起源是其功能异质性的基础,主要包括:(1)局部组织常驻成纤维细胞的激活:此为 CAFs 最主要的来源,在转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等经典信号通路的诱导下,这些静息细胞被激活,开始高表达 α -平滑肌肌动蛋白等活化标志物;(2)骨髓来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的募集与分化:肿瘤组织分泌的趋化因子能够将循环系统中的 MSCs 招募至肿瘤部位,并在局部微环境的诱导下分化为 CAFs;(3)其他细胞类型的可塑性转化:多种非成纤维细胞类型的细胞在特定条件下可经表型转化成为 CAFs,主要包括上皮细胞通过上皮-间质转化、内皮细胞通过内皮-间质转化过程,获得成纤维细胞的表型与功能。正常组织中的成纤维细胞通常处于静息状态,其代谢与转活性维持在较低水平。在肿瘤发生发展过程中,受肿瘤细胞或肿瘤微环境中其他细胞释放的多种信号分子的持续刺激,这些静息细胞被激活,转化为持续活化的表型。即使处于相似的激活刺激下,不同器官来源的 CAFs 仍会在转录谱、分泌因子谱及功能上存在本质差异。这种异质性与动态可塑性,导致不同癌症类型中分布着功能各异的 CAFs 亚群,通过多种机制参与肿瘤进程。在基质重塑方面,CAFs 分泌胶原蛋白及基质金属蛋白酶等降解酶,重塑细胞外基质,为肿瘤增殖、侵袭与转移提供

结构支持。在血管生成与生长信号调控中,CAFs 通过旁分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等生长因子和细胞因子,促进肿瘤血管生成,并直接刺激肿瘤细胞增殖^[13]。在免疫调节方面,CAFs 分泌 TGF- β 、白细胞介素(interleukin, IL)-6 等免疫抑制因子,抑制 T 淋巴细胞等抗肿瘤免疫细胞功能,并招募髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞群体,协助肿瘤实现免疫逃逸。此外,CAFs 通过构建致密基质物理屏障,阻碍药物在肿瘤组织中的渗透与递送,从而介导化疗耐药。FAPI PET/CT 能够对 CAFs 的特征性标志物——FAP 进行非侵入性、可视化定量分析,从而为评估不同肿瘤类型、不同转移灶中 CAFs 的空间分布与异质性提供重要工具。在本期重点号中,王婷婷等^[14]回顾了¹⁸F-FAPI PET/MR 在胃印戒细胞癌(gastric signet-ring cell carcinoma, GSRCC)术后异时性卵巢转移中的应用价值。该研究发现,尽管¹⁸F-FAPI PET 在检测 GSRCC 原位复发及腹膜转移灶方面具有较高灵敏度,但其对卵巢转移瘤的检出能力却十分有限,假阴性率达 100%(22/22),而 MRI 可显著弥补其局限,将漏诊率降低至 9.1%(2/22; $\chi^2 = 10.83, P < 0.001$)。该研究不仅揭示了 GSRCC 不同转移灶间存在 FAPI 表达异质性,也从分子影像角度验证了 CAFs 具有器官特异性和组织定位依赖性的生物学特征。这也提示,在临床实践中不能盲目依赖单一靶点影像,需结合多模态成像以避免漏诊。

FAPI PET 分子影像技术的出现为肿瘤微环境研究开辟了新的视野,正逐步重塑肿瘤生物学研究与精准医学实践的格局。从技术原理到临床应用,从单一模态到多模态融合,从诊断监测到治疗指导,FAPI PET 已成为肿瘤精准医学体系的重要组成部分。然而,该技术的发展仍面临诸多挑战。肿瘤微环境具有高度异质性,不同器官组织及肿瘤类型中 CAFs 的来源与分子表达谱差异显著。CAFs 的功能状态与其所处的微环境信号密切相关。例如,在某些情况下,CAFs 亚群也可能表现出抑制肿瘤生长的特性,反映出其在肿瘤进展中的双重角色。这种复杂的功能格局使得 CAFs 成为肿瘤治疗研究中的重要靶点,也增加了靶向治疗的复杂性。如何准确评估 FAPI PET 在不同类型、不同发展阶段肿瘤中的临床效能,并在此基础上实现基于 CAFs 表型的精准医疗与患者分层,仍是未来研究的重点难点。展望未来,FAPI PET 领域的发展应重点聚焦于以下方

向:首先是探针设计的持续优化,开发具有更高亲和力和滞留时间的 FAP 靶向二聚体或多聚体,以及兼具 FAP 与其他靶点识别能力的双特异性探针,将进一步提升诊断特异度;其次是治疗手段的升级,从 β 粒子治疗(如 ^{177}Lu)向具有更强杀伤力的 α 核素(如 ^{225}Ac)治疗拓展,有望攻克微小残留病灶;最后,结合人工智能与影像组学技术,深度挖掘 FAPI PET 影像中的高维特征,有望实现对肿瘤间质特征的无创虚拟活组织检查。只有通过深入开展肿瘤微环境,尤其是 CAFs 及 FAP 的生物学特性与功能机制研究,并将相关成果高效转化为临床诊疗策略,才能真正推动 FAPI PET 技术的全面应用与发展,最终造福广大患者。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈若华:论文撰写;黄钢、刘建军:论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 汪静. FAPI 有望开创核素靶向诊疗的新时代[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(12): 705-708. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211102-00380.
Wang J. FAPI will lead to a new era for radionuclide theranostics [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(12): 705-708. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211102-00380.
- [3] Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(11): 669-682. DOI:10.1038/nri3902.
- [4] Pabst KM, Weber MM, Laschinsky C, et al. [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 PET accuracy for cancer imaging with histopathology validation: a single-centre, single-arm, interventional, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(9): 1204-1214. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00299-2.
- [5] Hu K, Li J, Wang L, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [^{18}F]AIF-labeled FAPI-tracer for PET imaging of cancer associated fibroblasts[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 867-875. DOI:10.1016/j.apsb.2021.09.032.
- [6] Huang J, Fu L, Hu K, et al. Automatic production and preliminary PET imaging of a new imaging agent [^{18}F]AIF-FAPT[J]. Front Oncol, 2021, 11: 802676. DOI:10.3389/fonc.2021.802676.
- [7] 何曦,周美娟,侯鹏,等.新型 FAP 靶向示踪剂 ^{64}Cu -FAPI-XT117 在恶性实体肿瘤中的初步临床研究:与 ^{18}F -FDG 的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(12): 708-713. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251024-00380.
He X, Zhou MJ, Hou P, et al. Preliminary clinical study of a novel FAP-targeted PET tracer ^{64}Cu -FAPI-XT117 in malignant solid tumors: a comparative study with ^{18}F -FDG[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(12): 708-713. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251024-00380.
- [8] Fu H, Huang J, Zhao T, et al. Fibroblast activation protein-targeted radioligand therapy with ^{177}Lu -EB-FAPI for metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer: first-in-human, dose-escalation study[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(23): 4740-4750. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-1983.
- [9] Liu Y, 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. DOI: 10.1007/s00259-021-05554-2.
- [10] Raeesi N, Saber Tanha A, Ataei Azimi S, et al. Combination therapy with ^{177}Lu -FAPI-2286 and tyrosine kinase inhibitor: a novel approach for treating metastatic medullary thyroid carcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2025, 50(9): e547-e550. DOI: 10.1097/RLU.0000000000005723.
- [11] 陈健豪,周扬帆,逢一臻,等. FAP 放射性配体治疗协同免疫检查点抑制剂对微卫星稳定型结直肠癌的增效效应与机制探索[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(12): 714-719. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251013-00359.
Chen JH, Zhou YF, Pang YZ, et al. Sensitization effect and mechanism of FAP-targeted radioligand therapy combined with immune checkpoint inhibitors on microsatellite stable colorectal cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(12): 714-719. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251013-00359.
- [12] Chen PY, Wei WF, Wu HZ, et al. Cancer-associated fibroblast heterogeneity: a factor that cannot be ignored in immune microenvironment remodeling [J]. Front Immunol, 2021, 12: 671595. DOI:10.3389/fimmu.2021.671595.
- [13] Tang H, Xu W, Lu J, et al. Heterogeneity and function of cancer-associated fibroblasts in renal cell carcinoma [J]. J Natl Cancer Cent, 2023, 3(2): 100-105. DOI:10.1016/j.jncc.2023.04.001.
- [14] 王婷婷,黄干,王成,等. ^{18}F -FAPI PET/MR 与增强 CT 评估胃印戒细胞癌术后异位性卵巢转移的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(12): 720-725. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251016-00363.
Wang TT, Huang G, Wang C, et al. ^{18}F -FAPI PET/MR versus contrast-enhanced CT for evaluation of metachronous ovarian metastasis following gastric signet-ring cell carcinoma surgery[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(12): 720-725. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251016-00363.

(收稿日期:2025-11-17)