

靶向成纤维细胞激活蛋白放射性治疗药物药代动力学特征分析

张芝榕 张天宏 郝铭 颜洁

青岛峰玺协同创新医药技术开发有限公司, 青岛 266100

通信作者: 颜洁, Email: yanjie@fengxipharma.com

【摘要】 成纤维细胞激活蛋白(FAP)作为肿瘤特异性表达的泛癌靶点,是放射性治疗药物研究的热点。该类药物能否成功实现临床转化需要跨学科的综合评价,理想的药代动力学(PK)特征是其必要条件。该文总结了各种类型配体放射性治疗药物(如有机小分子、多肽中分子、非肽中分子和抗体大分子)的体内清除和转运,细胞摄取和滞留的PK机制;基于非临床PK数据分析靶向FAP放射性治疗药物不同类型配体的优缺点;各类配体的多种修饰策略(如抗体片段化、白蛋白结合修饰、同异多聚化及点击化学共价反应基团修饰)对PK的影响;以及不同放射性治疗药物的临床PK数据对比,以期业内靶向FAP的放射性治疗药物研发提供参考。

【关键词】 膜蛋白质类;放射性药物;药物治疗;药代动力学;FAP;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241016-00351

Pharmacokinetic characterization of fibroblast activation protein-targeting radiotherapeutic drugs

Zhang Zhirong, Zhang Tianhong, Hao Ming, Yan Jie

Qingdao Fengxi Pharmaceuticals Co., Ltd., Qingdao 266100, China

Corresponding author: Yan Jie, Email: yanjie@fengxipharma.com

【Abstract】 Fibroblast activation protein (FAP) has attracted much attention as a pan-cancer target with tumor-specific expression. Successful translation of FAP-targeting radiotherapeutic drugs requires a multidisciplinary approach, in which ideal pharmacokinetic (PK) characteristics are essential. This paper summarizes the PK mechanisms governing systemic clearance, tissue distribution, cellular uptake, and intracellular retention of various ligands (such as organic small molecules, peptide mid-molecules, non-peptide mid-molecules, and antibody macromolecules), analyzes the advantages and disadvantages of FAP-targeting ligands based on non-clinical PK data, and reviews PK alterations following various modification strategies (such as antibody fragmentation, albumin binding, homo- or hetero-polymerization, and click chemistry modifications), as well as the comparison of clinical PK data of different FAP-targeting radiotherapeutic drugs. This review aims to provide references for the development of FAP-targeting radiotherapeutic drugs in the industry.

【Key words】 Membrane proteins; Radiopharmaceuticals; Drug therapy; Pharmacokinetics; FAP; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241016-00351

成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种由760个氨基酸组成的Ⅱ型跨膜糖蛋白,特异性高表达于实体瘤基质^[1-2]。作为肿瘤特异性表达的泛癌靶点,FAP在分子影像领域具有极高的研究价值^[3-7]。随着核医学向精准治疗和诊疗一体化发展,FAP靶向放射性治疗药物的开发也备受关注。近期成功上市的放射性治疗药物大多属于放射性核素偶联药物(radionuclide drug conjugate, RDC),其载体分子由配体、连接子和螯合剂3部分组成^[8]。在配体选择上,除了传统的诊断用抗体大分子和有机小分子外,多肽中分子和基于小分子FAP抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)修饰衍生的非肽中分子也逐渐被应用于放射性治疗药物的开发。截至目前,共公开报道约55种靶向FAP的放射性药物的候选物,但尚无产品获批上市^[9-10]。面对众多的候选物,哪种才是最优选择?哪种类型的配体更适合放射性治疗药物的开发?这些问题已成为该领域面临的重要挑战^[11-12]。

鉴于上述各类型配体的药代动力学(pharmacokinetic, PK)特征差异,本文旨在分析不同类型配体的PK优缺点,多种修饰策略对配体PK的影响,展示PK在放射性治疗药物开发转化中的重要作用,并为靶向FAP放射性治疗药物的开发提供理论支持和依据。

一、各类型配体放射性治疗药物PK机制

放射性药物开发,特别是放射性治疗药物的研发,不仅要求整体思维和广泛的科学视野,还必须依赖物理、化学、生物医药和分子生物学等多个学科的深度交叉合作,良好的PK特性是影响其成功转化的关键因素之一^[9]。实际上,不仅是放射性药物,所有药物的成功转化都离不开优良的PK特性。例如,被称为“魔术导弹”的抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC),由于小分子毒素的靶向递送效率低,至今尚未在实体瘤治疗中取得实质性突破。与ADC的设计理念类似,RDC的载体分子实际上也是一种分子靶向递送系

统,而 RDC 因携带核素,不需要释放就可以发挥治疗作用。这一优势同样带来了潜在风险:在递送任务未完成之前,RDC 的系统暴露可能会导致毒性反应。因此,与 ADC 相比,放射性药物(尤其是放射性治疗药物)对体内 PK 特性的要求更高。

国际原子能机构对理想放射性药物的 PK 特征进行了阐述:(1) ROI 需快速摄取并具有足够的滞留时间;(2)非靶区吸收应最少或快速清除;(3)非目标区域的非选择性滞留应最小化;(4)需要足够的体外和体内稳定性,放射性代谢物的重新分布应最小化;(5)最小化非预期的毒性或药理作用^[13]。这代表了理想 PK 的当前共识:放射性药物应具备较高的靶组织暴露以保证杀伤药效,同时确保较低的靶外暴露,或高的靶/非靶比(target to non-target ratio, T/NT),二者必须同时满足,才能获得可接受的治疗窗。

组织的暴露水平通常用 AUC 来表征,这一 PK 参数也是核医学中组织辐射剂量估算的核心基础。目前,放射性药物临床研究中器官平均吸收剂量的计算方法普遍遵循德国 Bad Berka 方案,即通过影像数据绘制器官的时间-活度曲线,计算 AUC 后求出平均吸收剂量,并比较 T/NT^[14]。假设核素的物理半衰期足够长,并忽略邻近组织的辐射影响,药物 AUC 与器官平均吸收剂量在 T/NT 的表述上可近似等价。然而,遗憾的是,在放射性治疗药物的非临床 PK 研究中,许多研究者在分析 T/NT 时主要采用各时间点的药物浓度对比,而忽视了药物暴露 AUC 比值。在放射性诊断药物的评价中,核素半衰期短,单时间点浓度比值可以满足对比度要求。但对于放射性治疗药物,更应该关注药物暴露全过程动

力学特性,因此 AUC 比值能更好地评价 T/NT 特性。

放射性药物通常采用血管内给药方式,从进入身体到靶组织发挥药效,其经历的 PK 过程包括血管外渗透至细胞间质(扩散和细胞旁路)、细胞膜表面受体结合、通过细胞膜的扩散或内吞形成早期内体进入细胞,最终在溶酶体内降解后排出细胞等一系列过程(图 1)^[15]。鉴于分子尺寸是渗透性等 PK 过程的主要决定因素,笔者将候选配体按相对分子质量(molecular weight, MW)分为小分子[相对 MW<(0.8~1)×10³],中分子[(0.8~1)×10³<相对 MW≤3×10³]和大分子(相对 MW>3×10³)。以抗体作为配体的放射性药物由于相对 MW 大、膜渗透性差,只能通过血管内皮的开窗渗出血管并进入组织间质,因此靶组织的利用度低;其优势在于内吞后在细胞内体中的稳定性高,靶细胞滞留时间长,但慢速的系统清除可能导致血液等非靶组织暴露 AUC 的升高,最终表现为较低的靶与非靶的 AUC 比值(AUC_T/AUC_{NT})。相比之下,小分子的系统半衰期短、膜渗透性高,能通过自由扩散在 3 个房室(血管内、组织间质和细胞内)中,快速达到平衡,但其劣势在于无法在细胞内长时间滞留,导致在血液和靶组织中的清除速度较快,同样导致 AUC_T/AUC_{NT} 较低。中分子的 PK 特性居于两者之间,既克服了大分子的血管渗透性问题,也避免了小分子在靶组织中不易滞留的问题,AUC_T/AUC_{NT} 最佳。另外,由于肽类分子大多为非肝代谢途径清除,中分子多肽(或类肽)相对满足放射性治疗药物的 PK 要求。总之,适当的系统清除率、高的血管渗透性和高度的配体-受体稳定性,是放射性治疗药物的关键 PK 参数。

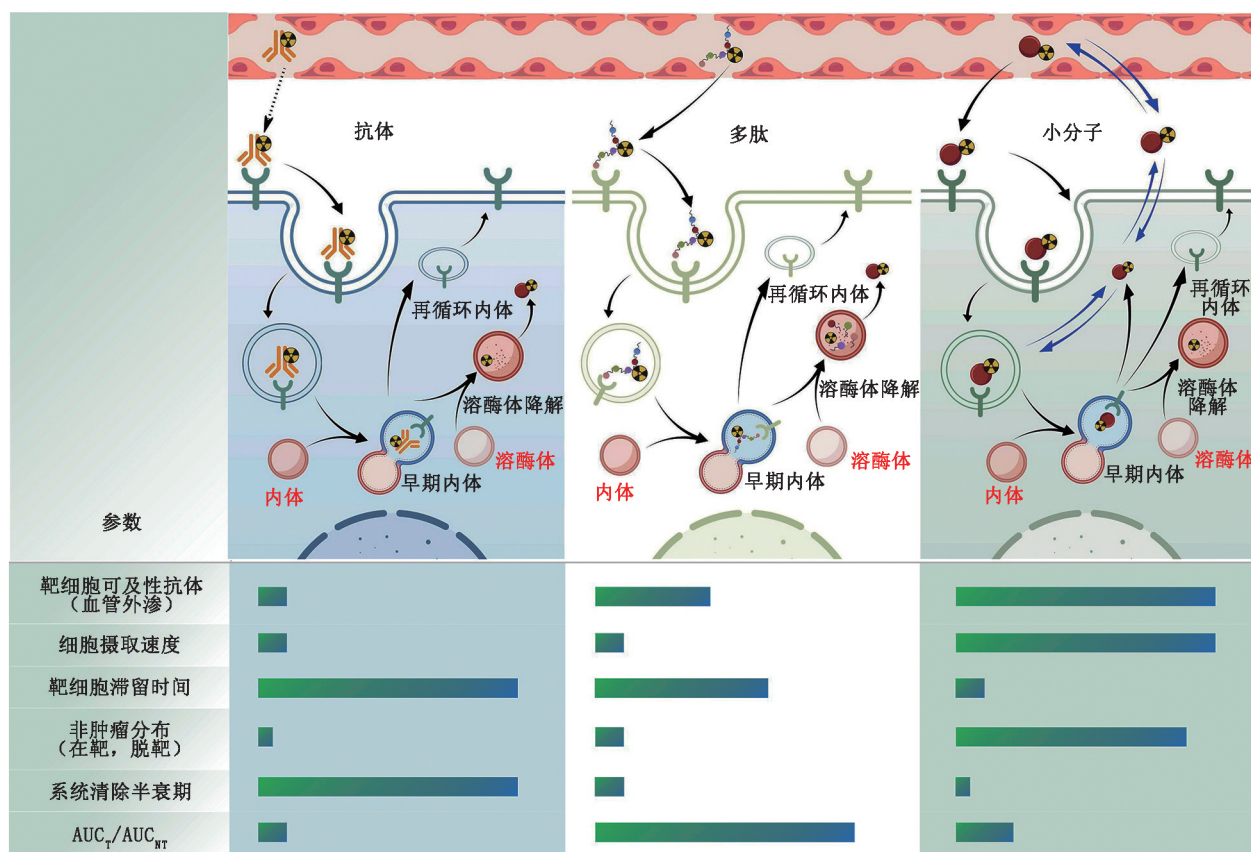


图 1 不同分子类型放射性药物的药代动力学机制(本图使用 BioGDP.com 制作)。AUC_T/AUC_{NT} 为靶与非靶的 AUC 比值

二、各类型配体的靶向 FAP 放射性治疗药物 PK 分析

1. 不同类型的配体。截至目前,公开发表的 FAP 治疗抗体仅有 5 种^[16],且早期临床研究未显示明显疗效,也没有观察到客观的肿瘤反应^[17-18],因此抗体类放射性治疗药物的研发基本停滞。其原因在于以抗体为代表的大分子放射性治疗药物的分子尺寸大、系统清除缓慢,血管和组织渗透性差,导致其在治疗应用中的肿瘤暴露以及 AUC_T/AUC_{NT} 均不能满足要求。

随后,小分子成为 FAP 靶点放射性药物研发的热门配体,自 2018 年德国海德堡大学首次发布以喹啉为母核的小分子 FAPI 以来,其诊断效果已得到验证,且与¹⁸F-FDG 效果相当,甚至部分更优^[19]。然而,这些小分子由于快速的系统和靶组织清除,阻碍了放射性治疗药物的开发^[9,20-21]。2024 年刚刚报道的由加拿大不列颠哥伦比亚省肿瘤研究所开发的小分子 FAP 放射性药物 SB03178,其 PK 表现不同于以往小分子的预测,在肿瘤暴露和非靶组织暴露方面表现突出^[22],但其内在的 PK 机制有待进一步阐明。

德国 3B 制药公司(3B Pharmaceuticals GmbH)从 FAP 系列多肽配体中筛选出 3BP-3554(后改称为 FAP-2286)和 3BP-3940,其中 FAP-2286 的非临床动物模型 PK 数据满足放射性治疗药物对肿瘤暴露和 AUC_T/AUC_{NT} 的要求,成为靶向 FAP 治疗 RDC 开发进程最快的分子,当前正在进行 III 期临床试验^[23]。据报道,新多肽配体 3BP-39040 改善了 FAP-2286 的肾高摄取的问题^[24],这些靶向 FAP 的多肽配体有望成为继靶向生长抑素受体 2 的 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)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)和靶向前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)的 PSMA-617 之后第三个获批的多肽类放射性治疗药物。

2. 配体修饰策略。针对 RDC 载体分子的 PK 缺陷,科学家们采用多种分子改造策略,以改善 PK 特性,满足放射性治疗药物对肿瘤暴露和 AUC_T/AUC_{NT} 的要求。除了对螯合剂和连接子部分的改造,本文重点关注配体部分的修饰策略,包括抗体片段化、白蛋白结合基团缀合、同多聚化、异多聚化以及共价反应基团修饰等。

抗体片段化旨在保持抗体的亲和力和选择性,同时降低相对 MW 以提高药物的血管渗透性。Dekempeneer 等^[25]报道了¹³¹I 标记的单域抗体用于治疗,但其在肿瘤部位的暴露和 AUC_T/AUC_{NT} 均表现欠佳。

白蛋白结合基团缀合策略主要针对小分子 FAPI 的快速系统清除造成的肿瘤摄取不足的问题。通过与布洛芬(Ibuprofen, Ibu)^[10]、4-(p-碘苯基)丁酸(4-p-iodophenylbutyric acid, IP)^[26-27]、伊文思蓝(Evans blue, EB)^[10]、马来酰亚胺(maleimide)^[28]等白蛋白结合基团缀合后,相对 MW 也相应增加,不仅延长了血浆清除半衰期,增强肿瘤摄取,还提升了放射性药物在细胞中内体的稳定性,延长了肿瘤的滞留时间。尽管如此,仍需关注系统清除减慢对非靶组织暴露的负面影响,否则 AUC_T/AUC_{NT} 将无法达到放射性治疗药物的 PK 要求。因此,笔者认为,合理的系统清除速度应与肿瘤摄取速度相匹配,既保证了肿瘤的充分摄取,又使得非靶部位的

暴露最小化。

无论是同多聚化还是异多聚化,目标均是增加受体的亲和力和细胞内吞,同时提高肿瘤内的稳定性,以延长肿瘤的保留时间。例如,FAPI-46 的单体、二聚体和四聚体的头对头研究显示,多聚化能够有效延长肿瘤的滞留时间^[29-30]。然而,多聚化修饰后获得了较大的相对 MW 和更高的亲脂性,这种非肽中分子与多肽相比,非肾清除途径占比可能增加,导致肝胆肠系统的暴露增加,从而对非靶组织暴露 AUC 产生负面影响。这种现象在 DOTA-SA-FAPI(其中 SA 为方酸)二聚体中表现得尤为明显^[19]。可见,多聚化带来的 PK 特性的改变是复杂的,比如对 FAP-2286 与精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)的异二聚化未显示出更优的 PK 特性^[31],这极大地影响了该修饰策略的应用前景。

2024 年,Cui 等^[32]报道了共价反应基团修饰策略,利用“点击化学反应”将放射性药物选择性地固定于肿瘤中的靶蛋白上,经该策略修饰的 FAPI 显示出 80% 以上的共价结合,并在 6 d 内几乎没有解离,展现出良好的肿瘤滞留和 AUC_T/AUC_{NT} 。该策略颠覆了传统意义的放射性药物肿瘤滞留机制,如能进一步获得临床验证,将是放射性治疗药物 PK 优化的一种最具前景的普适性解决方案。

由于以上配体修饰策略并不是头对头研究,彼此间数据存在一定偏差,可对比性相对较差。Millul 等^[10]对 FAPI-46 的单体、二聚体、白蛋白结合修饰以及 FAP-2286 开展了非临床的头对头研究,其 PK 数据可比性较强,结果显示,在肿瘤暴露和 T/NT 方面(除肿瘤/肾外),环肽 FAP-2286 表现最佳。总之,无论配体采用何种修饰策略,都应在提高靶组织暴露 AUC 的同时,确保降低非靶组织暴露 AUC,否则,治疗窗口变窄的放射性治疗药物将缺乏转化应用前景。

3. 临床 PK 研究。目前,靶向 FAP 的放射性治疗药物的临床系统 PK 研究报道较为有限。基于影像数据获得的器官平均吸收剂量总结见表 1。小分子 FAPI-46 由于其肿瘤和系统清除速度较快,采用短半衰期的核素⁹⁰Y 进行标记治疗,临床表现不佳。通过 DOTA-SA-FAPI 单体与其二聚体的临床头对头 PK 比较发现,二聚体在肿瘤暴露和肿瘤/肾暴露方面的表现比单体较好,但因肝胆清除导致的非靶组织(肠道)暴露增加仍需引起重视,这可能会成为限制其临床应用的主要因素。另外,在非临床研究中表现较好的 FAP-2286,其临床 PK 表现(如肿瘤暴露、T/NT、系统清除率)均低于已上市的 PSMA-617 和 DOTATATE,研究者认为这主要是由于病例数量较小及肿瘤异质性所致。

通过对比发现,非临床和临床研究之间存在较大差距,笔者推测可能不是 PK 的因素所导致的。造成这种差距的主要原因可能是动物与人之间 FAP 表达位点的不同,人体内的 FAP 主要表达于肿瘤基质,动物模型中的 FAP 主要表达于肿瘤细胞膜,并且表达水平通常较高,这与临床实际情况存在明显差异。此外,动物在肿瘤血流灌注、肿瘤异质性和免疫状态等方面与人体之间的差异,也增加了靶向 FAP 放射性治疗药物成功转化的挑战。

三、总结与展望

一个成功的肿瘤靶向放射性治疗药物的核心基础,是具备高度肿瘤选择性的分子靶点,以及能够与之高亲和性、高

表 1 靶向 FAP 的在研放射性治疗药物与已上市放射性治疗药物在临床药代动力学研究中器官的平均吸收剂量

药物名称	平均给药剂量 (GBq)	器官平均吸收剂量(Gy/GBq)					
		肾	全身	肝	其他	肿瘤	肿瘤/肾
⁹⁰ Y-FAPI-46 ^[33]	7.40	0.53	—	—	骨髓:0.04	2.48	4.68
¹⁷⁷ Lu-DOTA.SA.FAPi ^[21]	2.98	0.62	—	0.12	结肠:0.43	0.63	1.02
¹⁷⁷ Lu-DOTAGA.(SA.FAPi) ₂ ^[21]	1.48	0.38	—	0.21	结肠:2.87	6.70	17.63
¹⁷⁷ Lu-FAP-2286 ^[34]	5.80	1.00	0.07	—	骨髓:0.05	3.00	3.00
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ^[35]	6.50	0.80	0.04	—	—	5.90	7.38
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ^[36]	5.40	0.90	0.05	—	脾:1.20	9.70	10.78

注:表格中数据为基于文献报道的影像所获得的器官平均吸收剂量,“—”代表该数据未报道;FAP 为成纤维细胞激活蛋白,FAPi 为 FAP 抑制剂,DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,SA 为方酸,DOTAGA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-4,7,10-三乙酸-1-戊二酸,PSMA 为前列腺特异膜抗原,TATE 为 D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸-8-奥曲肽

选择性结合的配体分子。然而,即使具备理想的靶点与配体,若无理想的 PK 特性支持,也难以在体内实现足够的靶组织累积与良好的 T/NT,进而限制其治疗窗与临床应用潜力。

理想 PK 特性需系统参数(如清除率与分布容积)与局部肿瘤过程(如血液递送、受体结合、内吞与细胞滞留)之间的协调。分子尺寸是影响 PK 行为的首要因素:多肽中分子因其适宜的相对 MW,在体内表现出较佳的血管通透性与细胞滞留时间,克服了大分子在肿瘤利用度方面的问题,同时也规避了小分子快速清除的问题。其次,脂水分配系数(log P)也影响其在非靶组织蓄积风险;类肽中分子因亲水性强,更易经肾排泄,较少积聚于肝胆系统,从而提高系统暴露安全性;而某些非肽中分子如多聚体或疏水性修饰物,虽可改善肿瘤摄取,但易提高非靶组织暴露,应加以权衡。因此,未来小分子配体的优化应聚焦 2 个方向:一是通过拓展与靶点的结合表位或引入协同作用位点(如共价键、氢键、疏水作用等),提升结合稳定性和内吞效率;二是合理调控 log P 值,避免非靶器官蓄积,特别是对肝胆系统的负担。

综上,类肽中分子凭借相对 MW 适中、清除适宜、肿瘤滞留以及 T/NT 良好,已成为当前放射性治疗药物开发中最具前景的载体类型。未来的靶向放射性治疗药物开发应超越传统的单因素优化路径,构建以复杂机制模型驱动为核心的结构设计优化体系。唯有整合生物学、化学、药代动力学及核医学等多学科的智慧与协作,才能不断突破瓶颈,推动肿瘤靶向放射性治疗从“精准识别”迈向“精准治疗”的新阶段。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张芝榕:论文撰写、数据分析;张天宏:研究设计与指导、论文审阅;郝滔:技术支持;颜洁:论文撰写与审阅、研究设计与指导

参 考 文 献

[1] Sebastian A, Hum NR, Martin KA, et al. Single-cell transcriptomic analysis of tumor-derived fibroblasts and normal tissue-resident fibroblasts reveals fibroblast heterogeneity in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1307. DOI:10.3390/cancers12051307.

[2] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(9): 582-598. DOI:10.1038/nrc.2016.73.

[3] Dong Y, Zhou H, Alhaskawi A, et al. The superiority of fibroblast activation protein inhibitor (FAPi) PET/CT versus FDG PET/CT in the diagnosis of various malignancies[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(4): 1193. DOI:10.3390/cancers15041193.

[4] Guglielmo P, Alongi P, Baratto L, et al. Head-to-head comparison

of FDG and radiolabeled FAPI PET: a systematic review of the literature[J]. Life (Basel), 2023, 13(9): 1821. DOI:10.3390/life13091821.

[5] 覃春霞,吕玉虎,宋杨美惠,等. ⁶⁸Ga-FAPI PET 对肝脏及胆道恶性肿瘤的诊断及预后价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 337-342. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.

Qin CX, Lyu YH, Song YMH, et al. Diagnostic and prognostic value of ⁶⁸Ga-FAPI PET for malignant tumors of the liver and biliary tract[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.

[6] 叶芊芃,李光明. ⁶⁸Ga-FAPI PET 在卵巢癌诊疗中的临床应用进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(5): 313-316. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240510-00162.

Ye QP, Li GM. Clinical application and progress of ⁶⁸Ga-FAPI PET in the diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(5): 313-316. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240510-00162.

[7] 陈巧,李光明. FAPI PET/CT 在腹膜转移癌中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(8): 509-512. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230620-00180.

Chen Q, Li GM. Application of FAPI PET/CT in peritoneal carcinomatosis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(8): 509-512. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230620-00180.

[8] 谈健伶,兰晓莉,张永学.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[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094.

Tan JL, Lan XL, Zhang YX. Research progress of radionuclide labeled fibroblast activation protein targeted molecular probes[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(3): 180-184. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094.

[9] Yu Z, Jiang Z, Cheng X, et al. Development of fibroblast activation protein-α radiopharmaceuticals: recent advances and perspectives[J]. Eur J Med Chem, 2024, 277: 116787. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.116787.

[10] Millul J, Koepke L, Haridas GR, et al. Head-to-head comparison of different classes of FAP radioligands designed to increase tumor residence time: monomer, dimer, albumin binders, and small molecules vs peptides[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(10): 3050-3061. DOI:10.1007/s00259-023-06272-7.

[11] Chakravarty R, Song W, Chakraborty S, et al. Fibroblast activation protein (FAP)-targeted radionuclide therapy: which ligand is the best? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(10): 2935-

2939. DOI:10.1007/s00259-023-06338-6.
- [12] Baum RP, Novruzov E, Zhao T, et al. Radiomolecular theranostics with fibroblast-activation-protein inhibitors and peptides[J]. *Semin Nucl Med*, 2024, 54(4): 537-556. DOI:10.1053/j.semnucmed.2024.05.010.
- [13] Guidance for Preclinical Studies with Radiopharmaceuticals[M]. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2023: 1-129.
- [14] Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, et al. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy using ^{177}Lu -PSMA I&T and ^{177}Lu -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of safety, biodistribution, and dosimetry[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(8): 1199-1207. DOI:10.2967/jnumed.121.262713.
- [15] Láíns I, Gantner M, Murinello S, et al. Metabolomics in the study of retinal health and disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69: 57-79. DOI:10.1016/j.pretyeres.2018.11.002.
- [16] Sun X, Wu Y, Wang X, et al. Beyond small molecules: antibodies and peptides for fibroblast activation protein targeting radiopharmaceuticals[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(3): 345. DOI:10.3390/pharmaceutics16030345.
- [17] 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.
- [18] Scott AM, Wiseman G, Welt S, et al. A phase I dose-escalation study of sibtuzumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(5): 1639-1647.
- [19] Läppchen T, Bilinska A, Pilatis E, et al. Tailoring fibroblast-activation protein targeting for theranostics: a comparative preclinical evaluation of the ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled monomeric and dimeric fibroblast-activation protein inhibitors DOTA-SA-FAPi and DOTAGA.(SA-FAPi) $_2$ [J]. *Molecules*, 2024, 29(13): 3093. DOI:10.3390/molecules29133093.
- [20] Rathke H, Fuxius S, Giesel FL, et al. Two tumors, one target: preliminary experience with ^{90}Y -FAPi therapy in a patient with metastasized breast and colorectal cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(10): 842-844. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003842.
- [21] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. First-in-human results on the biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of [^{177}Lu] Lu-DOTA-SA-FAPi and [^{177}Lu] Lu-DOTAGA.(SA-FAPi) $_2$ [J]. *Pharmaceutics (Basel)*, 2021, 14(12): 1212. DOI: 10.3390/ph14121212.
- [22] Bendre S, Merckens H, Kuo HT, et al. Development, preclinical evaluation and preliminary dosimetry profiling of SB03178, a first-of-its-kind benzo[h] quinoline-based fibroblast activation protein- α -targeted radiotheranostic for cancer imaging and therapy[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 268: 116238. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116238.
- [23] Banihashemian SS, Bayat M, Pirayesh E, et al. First experience of radionuclide therapy with ^{177}Lu -FAPi-2286 in a patient with metastatic mediastinal sarcoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(7): e334-e337. DOI:10.1097/RLU.0000000000005255.
- [24] Greifenstein L, Gunkel A, Hoehne A, et al. 3BP-3940, a highly potent FAP-targeting peptide for theranostics—production, validation and first in human experience with Ga-68 and Lu-177[J]. *iScience*, 2023, 26(12): 108541. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108541.
- [25] Dekempeneer Y, Massa S, Santens F, et al. Preclinical evaluation of a radiotheranostic single-domain antibody against fibroblast activation protein α [J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(12): 1941-1948. DOI:10.2967/jnumed.123.266381.
- [26] Mukkamala R, Carlson DJ, Miller NK, et al. Design of a fibroblast activation protein-targeted radiopharmaceutical therapy with high tumor-to-healthy-tissue ratios[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(8): 1257-1263. DOI:10.2967/jnumed.124.267756.
- [27] Lindeman SD, Mukkamala R, Horner A, et al. Fibroblast activation protein-targeted radioligand therapy for treatment of solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(5): 759-766. DOI:10.2967/jnumed.122.264494.
- [28] Feng L, Hu W, Zeng X, et al. Development and evaluation of DOTA-FAPi-maleimide as a novel radiotracer for tumor theranostic with extended circulation[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(9): 4386-4394. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.4c00327.
- [29] Pang Y, Zhao L, Fang J, et al. Development of FAPi tetramers to improve tumor uptake and efficacy of FAPi radioligand therapy[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(9): 1449-1455. DOI: 10.2967/jnumed.123.265599.
- [30] 赵亮,陈健豪,逢一臻,等.靶向成纤维细胞激活蛋白四聚体放射性探针的构建及其在荷瘤裸鼠中的诊疗一体化研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(6): 343-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042.
- Zhao L, Chen JH, Pang YZ, et al. Development of radiolabeled tetramer that targeting fibroblast activation protein and theranostic research in tumor xenografts[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(6): 343-348. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042.
- [31] Liu K, Jiang T, Rao W, et al. Peptidic heterodimer-based radiotracer targeting fibroblast activation protein and integrin $\alpha_3\beta_3$ [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(6): 1544-1557. DOI:10.1007/s00259-024-06623-y.
- [32] Cui XY, Li Z, Kong Z, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy[J]. *Nature*, 2024, 630(8015): 206-213. DOI:10.1038/s41586-024-07461-6.
- [33] Fendler WP, Pabst KM, Kessler L, et al. Safety and efficacy of ^{90}Y -FAPi-46 radioligand therapy in patients with advanced sarcoma and other cancer entities[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(19): 4346-4353. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1432.
- [34] Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using ^{177}Lu -FAP-2286: first-in-humans results[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 415-423. DOI:10.2967/jnumed.120.259192.
- [35] Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(Suppl 3): 97S-104S. DOI:10.2967/jnumed.115.170167.
- [36] Schuchardt C, Kulkarni HR, Prasad V, et al. The Bad Berka dose protocol: comparative results of dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy using ^{177}Lu -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTANOC, and ^{177}Lu -DOTATOC[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2013, 194: 519-536. DOI:10.1007/978-3-642-27994-2_30.

(收稿日期:2024-10-16)