

靶向成纤维细胞活化蛋白PET显像剂的研究进展

Research progress of PET imaging agents targeting fibroblast activation protein

Mo Chunwei, Xu Wanbang, Tang Ganghua

引用本文:

莫纯威, 徐万帮, 唐刚华. 靶向成纤维细胞活化蛋白PET显像剂的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(12): 735-741. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202203029-00251

Mo Chunwei, Xu Wanbang, Tang Ganghua. Research progress of PET imaging agents targeting fibroblast activation protein[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(12): 735-741. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202203029-00251

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202203029-00251>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

正电子核素心肌代谢显像剂的研究进展

Research progress of positron radionuclide myocardial metabolism imaging agents

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(3): 192-197 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202002041-00021>

靶向Tau蛋白PET分子探针的研究进展

Research progress of PET molecular probes targeting Tau protein

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 317-322 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031>

靶向表皮生长因子受体小分子类PET显像剂研究进展

PET imaging agents of small molecules inhibitors targeting EGFR

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(1): 50-58 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.010>

临床用肿瘤细胞凋亡核医学显像剂研究进展

Progress of nuclear medicine imaging agents for the clinical apoptosis imaging of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 271-277 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.007>

PET显像剂¹⁸F-FLT在脑胶质瘤中的研究进展

Progress in research of PET imaging agent ¹⁸F-FLT in glioma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 361-366 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011>

生长抑素受体显像剂在神经内分泌肿瘤中的临床研究进展

Clinical research progress of somatostatin receptor imaging agents in neuroendocrine tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 376-382 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202102027-00043>

·综述·

靶向成纤维细胞活化蛋白 PET 显像剂的研究进展

莫纯威¹ 徐万帮² 唐刚华¹¹南方医科大学, 南方医院核医学科, 广东省药监局放射性药物质量控制与评价重点实验室, 广州 510515; ²广东省药品检验所中药室, 广州 510663通信作者: 唐刚华, Email: gtang0224@china.com

【摘要】 成纤维细胞活化蛋白(FAP)在90%上皮肿瘤的肿瘤相关成纤维细胞中过表达,而在正常组织中几乎不表达,因此FAP是肿瘤诊疗的重要靶标。一系列靶向FAP的显像剂在临床前研究PET显像中展现出良好的成像结果,其表现为特异性高摄取和非靶向性低摄取。与氟脱氧葡萄糖显像相比,FAP显像在大多数恶性肿瘤中显示出更高的摄取值和灵敏性。大量的临床研究也逐步开展。靶向FAP的显像剂在多种恶性肿瘤的研究中取得了一定的进展,且有研究证实FAP在部分非肿瘤性疾病(如心肌梗死、免疫球蛋白G亚型4、结核等)中也会有高表达,因此靶向FAP的显像剂也可用于非肿瘤性疾病的诊断。笔者就靶向FAP的PET新型分子探针及其临床转化的研究进展进行综述。

【关键词】 癌相关成纤维细胞;成纤维细胞活化蛋白;正电子发射断层显像术;显像剂

基金项目: 国家自然科学基金(91949121);广东省基础与应用基础研究基金(2022A1515010072);南方医科大学南方医院人才引进基金(123456)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202203029-00251](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202203029-00251)

Research progress of PET imaging agents targeting fibroblast activation proteinMo Chunwei¹, Xu Wanbang², Tang Ganghua¹¹GDMPA Key Laboratory for Quality Control and Evaluation of Radiopharmaceuticals, Department of Nuclear Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, ChinaCorresponding author: Tang Ganghua, Email: gtang0224@china.com

【Abstract】 Fibroblast activation protein (FAP) is overexpressed in cancer-associated fibroblasts in 90% of epithelial tumors, but hardly expressed in normal tissues. Therefore, FAP is an important target for tumor diagnosis and treatment. A series of imaging agents targeting FAP have shown favorable imaging results in preclinical studies with specific high uptake and non-targeted low uptake. Compared with fluorodeoxyglucose imaging, FAP imaging showed higher uptake value and sensitivity in most malignancies. Since then, a large number of clinical studies have been gradually carried out. Some progress has been made in the study of various malignant tumors with imaging agents targeting FAP, and some studies have confirmed that FAP is effective in some non-tumor diseases (such as myocardial infarction, immunoglobulin G4, Tuberculosis, etc.) are also highly expressed. So imaging agents targeting FAP can also be used for the diagnosis of non-neoplastic diseases. This article reviews the research progress of novel molecular probes for PET targeting FAP and their clinical translation.

【Key words】 Cancer-associated fibroblasts; Fibroblast activation protein; Positron-emission tomography; Imaging agent

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (91949121); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2022A1515010072); Nanfang Hospital Talent Introduction Foundation of Southern Medical University (123456)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202203029-00251

成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种具有二肽基肽酶和内肽酶活性的蛋白酶,在90%上皮肿瘤的肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)中过表达,而在正常组织中几乎不表达。近年来,以FAP为靶点的成像研究受到了越来越多的关注,并开发了多种基于喹诺酮类FAP抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)的显像剂用于成像研究。与FDG相比,FAP具有更好的成像优势,如更高的肿瘤摄取率、肿瘤与背景的比值(tumor to background ratio, TBR)和灵敏度。其中一些显像剂已被用于各种肿瘤患者中进行了成像研究,并取得了一定的进展。我们就各种靶向FAP的PET显像剂及其临床转化的研究进展进行综述。

1 CAFs与FAP

恶性肿瘤包括肿瘤细胞和肿瘤微环境中的非肿瘤细胞,后者也称为肿瘤间质,是肿瘤内细胞的主要组成部分^[1]。虽然肿瘤细胞是癌症生物行为的主要因素,但肿瘤间质越来越被认为在肿瘤的进展和治疗反应中发挥着重要作用,各界研究者对肿瘤间质在肿瘤发生、发展阶段的作用机制越来越重视。CAFs是多种癌症中最丰富的肿瘤微环境细胞,起源于成纤维细胞、内皮-间充质转化的内皮细胞、上皮-间充质转化的上皮细胞、脂肪细胞和骨髓干细胞^[2-3]。CAFs在促进肿瘤的生长、转移和血管生成上均发挥重要作用^[2,4]。其中,FAP是CAFs的重要生物标志物之一。

FAP是一种具有二肽基肽酶和内肽酶活性的丝氨酸蛋白酶,其内肽酶的活性与其他二肽基肽酶4家族成员相区别。FAP可通过改善肿瘤的肿瘤微环境,在促进肿瘤的形成、生长和转移中发挥重要作用。除此之外,FAP可在一些良性疾病和发生重塑过程的组织中选择性表达,如伤口愈合、纤维化反应、关节炎、动脉粥样硬化斑块以及心肌梗死后的缺血心脏组织等^[1]。FAP在许多恶性肿瘤中过表达而在正常组织中几乎不表达,因此FAP是一种非常有前景的肿瘤诊疗靶点。

2 FAP靶点显像剂分类

2.1 抗体类显像剂

最早靶向FAP的成像是¹³¹I放射性标记FAP抗体F19,并在转移性结直肠癌患者中进行了成像评估^[5]。Pandya等^[6]利用⁸⁹Zr标记F19抗体合成⁸⁹Zr-Df-Bz-F19 mAb,其在体内、外均具有较好的FAP特异性,成像研究结果显示肿瘤摄取程度随时间的延长而增高,2、24、48和72h时的

肿瘤与肌肉比率分别为2.0、5.0、6.1和7.8。另一项研究报告,⁸⁹Zr-B12IgG具有较高的肿瘤摄取和较长的肿瘤滞留时间,其在FAP阳性基质肿瘤中的摄取值是对照组的5倍^[7]。虽然抗体类的显像剂具有很好的亲和力和特异性,但有一定的局限性:(1)血液清除率很差,且经肝脏进行代谢,导致背景摄取较高,这可能对于小病灶的检出有一定的限制;(2)抗体类显像剂可能引起免疫反应。

2.2 小分子类显像剂

2.2.1 小分子化合物显像剂

小分子化合物显像剂能够克服抗体类显像剂的局限性。近几年,学者们研究出了许多基于小分子酶FAPI的显像剂,它们具有与FAP高特异性结合的酶促结构域,同时具备可被迅速内化、血液清除率快和非靶向组织吸收有限的特性,其中一些小分子化合物类显像剂已被应用于在临床诊断方面的研究^[8-19]。

Loktev等^[8]基于FAPI的结构设计了一种碘化(FAPI-01)和一种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)偶联(FAPI-02)的显像剂,并使用⁶⁸Ga标记,这两种显像剂均能与人和鼠的FAP特异性结合,并表现出快速且几乎完全的内化,成像和生物分布研究结果证明,这两种显像剂均表现出高的肿瘤摄取,并由于血液清除率快,有利于产生高对比度图像。其中FAPI-02表现出较好的药代动力学和生化特性,而FAPI-01由于发生酶脱碘使得细胞放射性摄取值较低^[8]。为了优化FAPI-02对肿瘤的摄取和在肿瘤内的滞留时间,一系列基于FAPI-02的喹啉基化合物被开发,其中FAPI-04被证明是最有前途的显像剂。与FAPI-02相比,FAPI-04表现出较好的稳定性、较高的FAP亲和力和较慢的流出速度。成像和生物分布研究结果显示FAPI-04具有更高的肿瘤摄取值和更长的滞留时间,而背景摄取没有显著增加,从而产生高对比度的图像,该结果已在2例转移性乳腺癌患者的初步研究中得到验证^[9]。注射FAPI-02和FAPI-04后1~3h的肿瘤摄取值分别下降75%和50%,为进一步改善肿瘤摄取和滞留,学者们通过改变连接区域的亲脂性,设计了一系列显像剂,在所有的显像剂中,FAPI-21和FAPI-46具有最好的成像特性,表现为较高的肿瘤摄取和TBR。在恶性肿瘤的初步临床研究中,FAPI-46表现出较好的生物学分布及较高的肿瘤摄取性能,而FAPI-21在口腔黏膜、唾液腺和甲状腺中具有较高的生理性摄取^[10]。

Moon等^[11]利用方酸偶联DOTA和DATA^{5m}螯合剂合成⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi和⁶⁸Ga-DATA^{5m}.SA.FAPi,这两种显

像剂均具有较高的稳定性和 FAP 亲和力, 并表现出较高的肿瘤摄取和 TBR, 其中, DOTA.SA.FAPi 的成像结果与 FAPI-04 相当。

Zhao 等^[12]在 FAPI-46 基础上设计出了 FAPI 二聚体 DOTA-2P(FAPI)2 并合成⁶⁸Ga-DOTA-2P(FAPI)2, 研究结果表明该探针在体外 4 h 仍可保持较高的稳定性, 同时具有较高的亲和力和特异性; 在动物模型的成像研究中,⁶⁸Ga-DOTA-2P(FAPI)2 的肿瘤摄取值约是⁶⁸Ga-FAPI-46 的 2 倍, 而在正常组织中的摄取较低且清除率快, 可以得到很好的 T/NT; 在对 3 例癌症患者的初步成像的研究中发现, 虽然⁶⁸Ga-DOTA-2P(FAPI)2 在肿瘤中的摄取程度明显高于⁶⁸Ga-FAPI-46, 但同时其血池也较高。

除了⁶⁸Ga 标记的放射性显像剂之外, 一些¹⁸F 标记的放射性 FAPI 探针也随之研究开来。有研究报道,¹⁸F-FAPI-74 具有较高的亲和力和特异性, 动物成像和生物分布研究结果证明其具有良好的肿瘤摄取与对比度; 时间活性曲线显示其在非靶向组织中的摄取较低且可通过肾脏快速清除, 并在肿瘤患者的初步临床研究中得出与⁶⁸Ga-FAPI-04 相似的结果^[13]。¹⁸F-Glc-FAPI 的亲和力较⁶⁸Ga-FAPI-04 低, 但成像和生物分布研究结果证明其具有较高的肿瘤摄取值和较长的肿瘤滞留时间, 但是,¹⁸F-Glc-FAPI 通过肝胆排泄, 其在肝脏和肠道中有较高的非特异性摄取, 这不利于腹部肿瘤的检测。Wang 等^[15]报道 Al¹⁸F-NOTA-FAPI(¹⁸F-FAPI-42)具有高的亲和力, 与⁶⁸Ga-FAPI-04 相比, 它的肿瘤摄取略高且非靶向器官摄取较低(胆囊除外)。在对肿瘤患者的初步临床研究发现, 与¹⁸F-FDG 相比,¹⁸F-FAPI-42 可发现更多的阳性病灶, 并且表现出更低的背景信号。与⁶⁸Ga-FAPI-04 相比,¹⁸F-FAPI-42 具有相同的检测效能, 但其在腮腺、颌下腺、甲状腺、胆囊、胆道和胰腺中有更高的生理性摄取^[16]。

我们团队通过聚乙二醇连接 NOTA 与 FAPI 设计了一种新的前体并合成了¹⁸F-AIF-P-FAPI^[17]。通过小动物实验研究发现,¹⁸F-AIF-P-FAPI 表现出了 FAP 的特异性和高亲和力, 与¹⁸F-FAPI-42 相比, 其具有较低的细胞流出水平和较高的体内稳定性。我们在 A549-FAP 肿瘤模型成像中发现, 与¹⁸F-FAPI-42 和⁶⁸Ga-FAPI-04 相比,¹⁸F-AIF-P-FAPI 呈现出更高的肿瘤摄取和更低的非靶向器官摄取(肝脏和肠道除外), 产生更高的 TBR。在对鼻咽癌患者的初步临床研究中,¹⁸F-AIF-P-FAPI 展现出与¹⁸F-FDG 相似的肿瘤高摄取, 但在下颌腺、腮腺和胰腺中同样具有较高的生理性摄取。后来我们在此基础上引入天冬氨酸和谷氨酸设计合成¹⁸F-AIF-FAPT, 发现该探针同样具有较高的 FAP 特异性和较强的亲和力, 与¹⁸F-FAPI-42 相比,¹⁸F-AIF-FAPT 具有更长的肿瘤滞留时间, 最重要的是, 它在胆囊和肝脏中的摄

取明显降低, 有利于肝胆系统疾病的检查^[18]。

另外, Watabe 等^[19]用⁶⁴Cu 和²²⁵Ac 标记 FAPI 合成⁶⁴Cu-FAPI-04 和²²⁵Ac-FAPI-04, 用来评估肿瘤的靶向 FAP 成像和治疗。该研究结果表明,⁶⁴Cu-FAPI-04 的延迟 PET 显像显示, 其在肿瘤中的摄取量较低, 而在肝脏和肠道中的摄取量相对较高; 除心脏外,⁶⁴Cu-FAPI-04 在肿瘤或正常器官中的积累水平明显高于⁶⁸Ga-FAPI-04; ²²⁵Ac-FAPI-04 可用于治疗表达 FAP 的胰腺癌, 有助于开发新的治疗策略。

2.2.2 小分子多肽抑制剂类显像剂

除了小分子 FAPI 外, Langer 等^[20]研究设计了小分子肽类显像剂用于急性心肌梗死成像, 结果发现,⁶⁸Ga-MHLL1 展示出良好的 FAP 成像特征, 在冠状动脉结扎后第 7 天和第 21 天的心肌梗死模型成像研究中发现,⁶⁸Ga-MHLL1 在梗死区的摄取明显高于未梗死的心肌, 这有利于心肌梗死后早期重构的 FAP 成像。Baum 等^[21]提出采用⁶⁸Ga 和¹⁷⁷Lu 标记小分子肽 FAP-2286 用于评估 FAP 的成像和放射性核素治疗, 研究结果显示, FAP-2286 较 FAPI-04/02 的肿瘤滞留时间更长, 并且¹⁷⁷Lu-FAP-2286 可改善患者的症状且无严重的不良反应。

3 临床转化

一些⁶⁸Ga/¹⁸F-FAPI 显像剂在临床前研究中表现出很好的临床价值, 现已被用于多种恶性肿瘤的临床诊断研究, 尤其在胶质瘤、头颈部肿瘤、食管癌、肝细胞癌中被证实具有良好的应用前景。

3.1 恶性肿瘤疾病

3.1.1 颅内肿瘤与头颈部肿瘤

FDG 在颅内的高生理摄取使肿瘤的检测受到限制, 而 FAPI 显像剂在正常脑组织中的摄取较低, 这有利于颅内肿瘤的检测。Chen 等^[22]的研究结果显示, 虽然⁶⁸Ga-FAPI-04 在 4 例胶质瘤患者中的摄取较¹⁸F-FDG 低, 但⁶⁸Ga-FAPI-04 在正常脑组织中的摄取较低, 所以其 TBR 较高。有研究者就颅内胶质瘤和脊索瘤分别对比了⁶⁸Ga-FAPI-04 和¹⁸F-FDG 两种显像, 也得出了同样的结果^[23-24], 并且⁶⁸Ga-FAPI-04 显像可检测出更多的颅内转移病灶^[23, 25]。Ballal 等^[26]发现,⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi 在颅内转移病灶中的摄取明显高于¹⁸F-FDG, 由于背景信号较低, 所以其 TBR 更高。

Röhrich 等^[27]研究发现,⁶⁸Ga-FAPI-02/04 在异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型和高级别 IDH 突变型胶质瘤中的摄取高于低级别 IDH 突变胶质瘤, 这提示⁶⁸Ga-FAPI-02/04 可用以鉴别高、低级别的胶质瘤。另外该学者还分析了 13 例 IDH 野生型胶质母细胞瘤患者的影像资料, 发现 PET 信号与 MRI 的相对脑血容量值中度相关^[28]。

头颈部恶性肿瘤如鼻咽癌常常呈浸润性生长, 由于颅

内有较高的 FDG 生理性摄取, 当鼻咽癌侵犯颅内组织时, 无法将正常组织的颅内组织与肿瘤组织区分开来。Syed 等^[29]在对 14 例头颈部肿瘤患者的研究中发现, ⁶⁸Ga-FAPI-04 在肿瘤中的摄取较高, 而在正常组织中的摄取较低, 这有利于头颈部肿瘤的检查 and 分期。

3.1.2 肺部肿瘤

Hathi 等^[24]报道, ⁶⁸Ga-FAPI-04 在肺癌患者中表现为高摄取, $SUV_{max} > 12$ 。我们团队前瞻性分析了 34 例肺癌患者 ⁶⁸Ga-FAPI-04 与 ¹⁸F-FDG 的对比图像, 结果证明 ⁶⁸Ga-FAPI-04 具有更高的肿瘤摄取和 TBR, 并且可发现更多疑似转移的病灶, 虽然其在脑转移病灶中的摄取与 ¹⁸F-FDG 无明显差异, 但 TBR 明显更高^[30]。我们的研究成果同样在其他研究中被证实^[22-23, 25]。⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi 在肺癌患者中同样表现为高的肿瘤摄取, 但与 ¹⁸F-FDG 相比, 其摄取值较低^[26]。

Giesel 等^[31]发现, ¹⁸F-FAPI-74 在肺癌患者中表现出高对比度和低辐射负荷。Li 等^[32]对 34 例肺腺癌患者进行评估, 结果显示, ¹⁸F-FAPI-42 在原发病灶、淋巴结、胸膜、骨和其他组织病变中的摄取均高于 ¹⁸F-FDG, 且可发现更多的病变, 具有更高的灵敏度。

3.1.3 消化系统肿瘤

Ristau 等^[33]通过对 7 例接受了 ⁶⁸Ga-FAPI-04/46 PET/CT 检查的治疗无效的食管癌患者的研究发现, 原发肿瘤显示出高的 FAPI 摄取, 中位 SUV_{max} 为 17.2。优秀的 TBR 使得勾画的靶组织更加准确, 且区域淋巴结转移的检测有助于对这些患者采用同步综合增强放疗方案, 因此该研究者提出 FAPI PET/CT 可能有利于食管癌的治疗, 特别是在计划放疗方面。

Pang 等^[34]在胃肠道肿瘤中对 ⁶⁸Ga-FAPI-04 和 ¹⁸F-FDG 两种显像剂进行对比研究, 结果显示, ⁶⁸Ga-FAPI-04 在胃癌和结直肠癌及其转移病灶中具有更高的 SUV_{max} 和 TBR, 在原发灶、淋巴结、内脏转移灶和骨转移的检出方面明显优于 ¹⁸F-FDG。Koerber 等^[35]发现 28 例下消化道恶性肿瘤患者的 ⁶⁸Ga-FAPI-04/46 表现为高的肿瘤摄取和 TBR。

由于葡萄糖转运蛋白减少和葡萄糖-6-磷酸酶的表达增加, 超过 40% 的肝细胞癌表现出 ¹⁸F-FDG 低摄取, 这限制了 ¹⁸F-FDG 在肝脏恶性肿瘤中的临床应用^[23], 而靶向 FAP 的显像剂在肝脏中表现为较低的背景, 这有利于肝脏恶性肿瘤的早期发现。一项研究纳入了 25 例可疑肿瘤的肝脏病变患者, 结果提示 ⁶⁸Ga-FAPI-04 可以准确辨别恶性肝脏肿瘤, 特别是低分化肝细胞癌, 并且表现为高的摄取和 TBR, 但肝硬化可导致背景信号增高^[36]。在一项前瞻性研究中, 研究者同样是对比了 ¹⁸F-FDG 和 ⁶⁸Ga-FAPI-04 两种显像剂, 发现 ⁶⁸Ga-FAPI-04 具有更高的灵敏度, 且在肝细胞癌中的摄取和 TBR 较高^[37]。另一方面, 由于己糖激酶 2 在胆管细胞

癌中弱表达, 所以 FDG 对其的摄取具有多变性^[23]。相关研究表明, ⁶⁸Ga-FAPI-04 在胆管细胞癌中表现为高的摄取和 TBR^[23-25], ⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi 在肝转移瘤中表现为高摄取^[26]。

⁶⁸Ga-FAPI-04 在胰腺癌患者中表现出高的肿瘤摄取和 TBR^[22-24], 而在胰腺炎中表现为整个胰腺的高摄取, 导致产生假阴性^[22], 因此在临床诊断过程中需考虑其他检测结果及临床症状。Röhrich 等^[38]研究发现 ⁶⁸Ga-FAPI-04/46 在胰腺导管癌患者中均表现为高摄取, 其中 10 例患者在行 FAPI 成像后进行了再分期, 动态成像研究结果显示, 肿瘤与胰腺炎具有不同的动力学表现, 这可能有助于鉴别肿瘤与炎症性或纤维化性胰腺病变。有研究报道, 与 ¹⁸F-FDG 相比, ¹⁸F-FAPI-42 在胰腺癌中表现为更高的摄取^[15]。

我们团队前瞻性纳入 22 例各种肿瘤患者, 经研究发现, ¹⁸F-FAPI-42 在食管癌、胃癌、肝癌、结肠癌中均表现为高的摄取和 TBR; 与 ⁶⁸Ga-FAPI-04 相比, ¹⁸F-FAPI-42 在肝脏和骨骼病变中的摄取及 TBR 更高^[16]。

3.1.4 妇科恶性肿瘤

Kömek 等^[39]在对 20 例乳腺癌患者进行的对比研究中发现, 与 ¹⁸F-FDG 相比, ⁶⁸Ga-FAPI-04 具有更高的灵敏度, 可发现更多的病灶, 在肿瘤中的摄取值及 TBR 明显更高。在一项纳入了乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫平滑肌瘤和输卵管癌等多种妇科恶性肿瘤患者的研究中发现, ⁶⁸Ga-FAPI-02/04/46 的肿瘤摄取值和 TBR 等于或优于 ¹⁸F-FDG, 并且大多数正常脏器的摄取显著降低或相似。另外还有研究者发现, 内部环境或激素可能影响子宫内膜和乳房的 FAPI 摄取^[40]。⁶⁸Ga-FAPI-04 在卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌中表现为较高的摄取和 TBR, 这在其他研究中同样也被证实^[22-25, 41]。⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi 在乳腺癌中表现出与 ¹⁸F-FDG 相似的高摄取, 但较 ⁶⁸Ga-FAPI-04 低^[26]。

3.1.5 其他肿瘤

FAP 在肉瘤的间质和肿瘤细胞上均有表达, 在一项前瞻性研究中, 研究者发现肿瘤的 FAPI 摄取与 FAP 表达之间存在相关性^[42]。Hathi 等^[24]的研究结果显示, ⁶⁸Ga-FAPI-04 在肉瘤中表现为高的摄取和 TBR。Koerber 等^[43]研究发现, ⁶⁸Ga-FAPI-04/46/74 在肉瘤中同样表现为高的摄取和 TBR, 另外侵袭性的病变具有更高的摄取。

¹⁸F-FDG 在诊断腹膜转移时, 有时会出现为假阴性。研究证明 ⁶⁸Ga-FAPI-04 在腹膜转移灶中的 SUV_{max} 和 TBR 均较高, 具有较高的探测效能, 这有利于腹膜癌的检出^[22-25]。

对血液系统恶性肿瘤关于 FAPI 与 ¹⁸F-FDG 的对比研究结果证明, ⁶⁸Ga-FAPI-04 并未优于 ¹⁸F-FDG, 在骨髓瘤病变中, ⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取与 ¹⁸F-FDG 一致, 而后者具有更高的检测率, 在淋巴瘤中, ⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取和检测效率显

著低于 ^{18}F -FDG^[23]。

对于前列腺癌,研究者发现, ^{68}Ga -FAPI-04^[24]和 ^{18}F -FAPI-42^[15]均表现为较高的摄取。

对于肾细胞癌和DTC,研究者发现 ^{68}Ga -FAPI-04与 ^{18}F -FDG两者的摄取值均较低,容易出现假阴性,不利于病灶的检查^[23-25]。

3.2 非恶性肿瘤疾病

以上研究结果表明,多数FAP PET显像在多种恶性肿瘤中显示出较好的诊断效能,其原发灶和转移灶的检出率高,并获得了临床医师的认可,而FAP PET成像同样在非肿瘤性病变中表现出良好的探测效能,提示该探针具有较好临床诊断的潜能。

Tillmanns等^[44]的研究结果表明,心肌梗死后FAP表达上调并于第7天达到峰值,尤其在梗死周围区域。Varasteh等^[45]研究发现, ^{68}Ga -FAPI-04的心肌摄取在冠状动脉结扎后第6天达到峰值,且摄取高的区域大部分在梗死心肌周围,这与FAP的免疫荧光试验结果一致。Heckmann等^[46]发现 ^{68}Ga -FAPI-04在心脏的高摄取与心血管危险因素和代谢性疾病相关。另一项研究证明FAPI的摄取与冠状动脉疾病、年龄和左心室射血分数之间存在相关性,尤其是左心室射血分数^[47]。

免疫球蛋白G亚型4(immunoglobulin G4, IgG4)相关性疾病的特征是不同程度的纤维化,这可成为FAP成像的潜在靶点。Luo等^[48]进行了一项包含26例IgG4相关性疾病患者的 ^{68}Ga -FAPI-04与 ^{18}F -FDG的对比研究,结果显示, ^{68}Ga -FAPI-04可检测出更多的病灶并表现为更高的摄取,尤其是在胰腺、胆管、肝脏和泪腺中,但在IgG4相关的淋巴结对病中表现为低摄取,这可能是由于缺乏典型的层状纤维化所致。还有研究证实FAPI PET/CT可区别基于炎症或纤维化的IgG4相关性疾病^[49]。另外,据报道, ^{68}Ga -FAPI-04在骨关节炎^[50]、肝硬化结节^[36]、结核病、胰腺炎、纤维化等良性病变中^[23, 25]均有摄取。

4 小结与展望

综上所述,靶向FAP的探针是一种非常有前途的放射性药物。靶向FAP的PET显像在大多数恶性肿瘤中有更高的摄取值和TBR,它的背景值较低,解决了 ^{18}F -FDG在颅脑、肝脏本底高和胃肠道生理性摄取等缺点,其对恶性肿瘤的探测效能明显优于 ^{18}F -FDG。同时它也可以被用于某些良性病变的成像,如其对心肌梗死、IgG4相关性疾病、结节病、纤维化、类风湿关节炎等的诊断有一定的帮助。

但是,不同的FAP探针会有不同的缺点,如 ^{68}Ga -FAPI-04在肿瘤中的滞留时间较短、 ^{18}F -FAPI-42在肝胆系统及胰腺中有生理性摄取,多种探针在女性的乳腺和

子宫中会出现生理性摄取,这些问题在未来都需要解决。

FAP成像对尚未研究的恶性肿瘤和其他良性病变是否有意义,未来是否可能替代或辅助FDG成像尚未明确。FAP在健康组织中几乎不表达,是一个很有潜力的放射治疗靶点,虽然目前还不清楚其是否会成为一种有效的治疗靶点,但一些研究已经开始利用 ^{188}Re ^[51]、 ^{177}Lu ^[52]、 ^{90}Y ^[9]标记FAPI进行放射治疗的研究,且取得了较好的成果,因此,我们相信以FAP为靶点的治疗,未来可期。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 莫纯威负责综述的撰写与修改;徐万帮负责综述的审阅;唐刚华负责综述写作方向及内容的规划与指导、综述的审阅

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 高媛,武越歆,韩莹莹,等.细胞外基质与肿瘤相关成纤维细胞[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2017, 44(8): 660-671. DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0251. Gao Y, Wu YX, Han YY, et al. Extracellular matrix and cancer-associated fibroblasts[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2017, 44(8): 660-671. DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0251.
- [3] Zi FM, He JS, He DH, et al. Fibroblast activation protein α in tumor microenvironment: recent progression and implications (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3203-3211. DOI: 10.3892/mmr.2015.3197.
- [4] Koustoulidou S, Hoorens MWH, Dalm SU, et al. Cancer-associated fibroblasts as players in cancer development and progression and their role in targeted radionuclide imaging and therapy[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1100[2022-03-22]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/5/1100>. DOI: 10.3390/cancers13051100.
- [5] 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.
- [6] Pandya DN, Sinha A, Yuan H, et al. Imaging of fibroblast activation protein alpha expression in a preclinical mouse model of glioma using positron emission tomography[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(16): 3672[2022-03-22]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/16/3672>. DOI: 10.3390/molecules25163672.
- [7] Hintz HM, Gallant JP, Vander Griend DJ, et al. Imaging fibroblast activation protein alpha improves diagnosis of metastatic prostate cancer with positron emission tomography[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18): 4882-4891. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1358.

- [8] 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210435).
- [9] 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210443).
- [10] 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.224469).
- [11] Moon ES, Elvas F, Vliegen G, et al. Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA^{5m} chelators [J/OL]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2020, 5(1): 19[2022-03-22]. <https://ejnmipharmchem.springeropen.com/articles/10.1186/s41181-020-00102-z>. DOI: [10.1186/s41181-020-00102-z](https://doi.org/10.1186/s41181-020-00102-z).
- [12] Zhao L, Niu B, Fang JY, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical PET imaging study of ⁶⁸Ga-labeled FAPI dimer[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 862–868. DOI: [10.2967/jnumed.121.263016](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263016).
- [13] Lindner T, Altmann A, Giesel F, et al. ¹⁸F-labeled tracers targeting fibroblast activation protein[J/OL]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2021, 6(1): 26[2022-03-22]. <https://ejnmipharmchem.springeropen.com/articles/10.1186/s41181-021-00144-x>. DOI: [10.1186/s41181-021-00144-x](https://doi.org/10.1186/s41181-021-00144-x).
- [14] Toms J, Kogler J, Maschauer S, et al. Targeting fibroblast activation protein: radiosynthesis and preclinical evaluation of an ¹⁸F-labeled FAP inhibitor[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(12): 1806–1813. DOI: [10.2967/jnumed.120.242958](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.242958).
- [15] Wang SL, Zhou X, Xu XX, et al. Clinical translational evaluation of Al¹⁸F-NOTA-FAPI for fibroblast activation protein-targeted tumour imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4259–4271. DOI: [10.1007/s00259-021-05470-5](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05470-5).
- [16] Hu KZ, Wang LJ, Wu HB, et al. [¹⁸F]FAPI-42 PET imaging in cancer patients: optimal acquisition time, biodistribution, and comparison with [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2833–2843. DOI: [10.1007/s00259-021-05646-z](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05646-z).
- [17] Hu KZ, Li JQ, Wang LJ, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [¹⁸F]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](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.032).
- [18] Huang JW, Fu LL, Hu KZ, et al. Automatic production and preliminary PET imaging of a new imaging agent [¹⁸F]AIF-FAPT[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 11: 802676[2022-03-22]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.802676/full>. DOI: [10.3389/fonc.2021.802676](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.802676).
- [19] Watabe T, Liu YW, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ⁶⁴Cu- and ²²⁵Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 563–569. DOI: [10.2967/jnumed.119.233122](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233122).
- [20] Langer LBN, Hess A, Korkmaz Z, et al. Molecular imaging of fibroblast activation protein after myocardial infarction using the novel radiotracer [⁶⁸Ga]MHLL1[J/OL]. *Theranostics*, 2021, 11(16): 7755–7766[2022-03-22]. <https://www.thno.org/v11p7755.htm>. DOI: [10.7150/thno.51419](https://doi.org/10.7150/thno.51419).
- [21] Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using ¹⁷⁷Lu-FAP-2286: first-in-humans results[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 415–423. DOI: [10.2967/jnumed.120.259192](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.259192).
- [22] Chen HJ, Pang YZ, Wu JX, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F]FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(8): 1820–1832. DOI: [10.1007/s00259-020-04769-z](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04769-z).
- [23] Lan LJ, Liu HX, Wang YW, et al. The potential utility of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent—comparison with [¹⁸F]FDG [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(3): 963–979. DOI: [10.1007/s00259-021-05522-w](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05522-w).
- [24] Hathi DK, Jones EF. ⁶⁸Ga FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J/OL]. *Radiol Imaging Cancer*, 2019, 1(1): e194003[2022-03-22]. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rycan.2019194003>. DOI: [10.1148/rycan.2019194003](https://doi.org/10.1148/rycan.2019194003).
- [25] Chen HJ, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [¹⁸F]FDG PET/CT findings[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 73–86. DOI: [10.1007/s00259-020-04940-6](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04940-6).
- [26] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, dosimetry of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA. SA. FAPI, and the head-to-head comparison with [¹⁸F]F-FDG PET/CT in patients with various cancers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(6): 1915–1931. DOI: [10.1007/s00259-020-05132-y](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05132-y).
- [27] 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](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04444-y).
- [28] Röhrich M, Floca R, Loi L, et al. FAP-specific PET signaling shows a moderately positive correlation with relative CBV and no correlation with ADC in 13 IDH wildtype glioblastomas[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 127: 109021. DOI: [10.1016/j.ejrad.2020.109021](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109021).
- [29] Syed M, Flechsig P, Liermann J, et al. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET for diagnostics and advanced targeted radiotherapy in head and neck cancers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(12): 2836–2845. DOI: [10.1007/s00259-020-05132-y](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05132-y).

- s00259-020-04859-y.
- [30] Wang LJ, Tang GH, Hu KZ, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of advanced lung cancer[J]. *Radiology*, 2022, 303(1): 191–199. DOI: [10.1148/radiol.211424](https://doi.org/10.1148/radiol.211424).
- [31] Giesel FL, Adeberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT using either ^{18}F -AIF or cold-kit ^{68}Ga 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245084).
- [32] Li YC, Lin XQ, Li Y, et al. Clinical utility of ^{18}F -labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) for primary staging in lung adenocarcinoma: a prospective study[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(2): 309–320. DOI: [10.1007/s11307-021-01679-w](https://doi.org/10.1007/s11307-021-01679-w).
- [33] Ristau J, Giesel FL, Haefner MF, et al. Impact of primary staging with fibroblast activation protein specific enzyme inhibitor (FAPI)-PET/CT on radio-oncologic treatment planning of patients with esophageal cancer[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(6): 1495–1500. DOI: [10.1007/s11307-020-01548-y](https://doi.org/10.1007/s11307-020-01548-y).
- [34] Pang YZ, Zhao L, Luo ZM, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers[J]. *Radiology*, 2021, 298(2): 393–402. DOI: [10.1148/radiol.202003275](https://doi.org/10.1148/radiol.202003275).
- [35] Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The role of ^{68}Ga -FAPI PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract: first clinical experience[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(9): 1331–1336. DOI: [10.2967/jnumed.119.237016](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.237016).
- [36] Shi XM, Xing HQ, Yang XB, et al. Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT: a pilot study in patients with suspected hepatic nodules[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 196–203. DOI: [10.1007/s00259-020-04882-z](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04882-z).
- [37] Shi XM, Xing HQ, Yang XB, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ^{18}F -FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1593–1603. DOI: [10.1007/s00259-020-05070-9](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05070-9).
- [38] Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of ^{68}Ga -FAPI PET/CT imaging on the therapeutic management of primary and recurrent pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(6): 779–786. DOI: [10.2967/jnumed.120.253062](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.253062).
- [39] Kömek H, Can C, Güzel Y, et al. ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(6): 744–752. DOI: [10.1007/s12149-021-01616-5](https://doi.org/10.1007/s12149-021-01616-5).
- [40] Dendl K, Koerber SA, Finck R, et al. ^{68}Ga -FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(12): 4089–4100. DOI: [10.1007/s00259-021-05378-0](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05378-0).
- [41] Elboga U, Sahin E, Kus T, et al. Superiority of ^{68}Ga -FAPI PET/CT scan in detecting additional lesions compared to ^{18}F -FDG PET/CT scan in breast cancer[J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(12): 1321–1331. DOI: [10.1007/s12149-021-01672-x](https://doi.org/10.1007/s12149-021-01672-x).
- [42] Kessler L, Ferdinandus J, Hirmas N, et al. ^{68}Ga -FAPI as a diagnostic tool in sarcoma: data from the ^{68}Ga -FAPI PET prospective observational trial[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 89–95. DOI: [10.2967/jnumed.121.262096](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262096).
- [43] Koerber SA, Finck R, Dendl K, et al. Novel FAP ligands enable improved imaging contrast in sarcoma patients due to FAPI-PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(12): 3918–3924. DOI: [10.1007/s00259-021-05374-4](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05374-4).
- [44] 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](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.08.016).
- [45] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ^{68}Ga -labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(12): 1743–1749. DOI: [10.2967/jnumed.119.226993](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226993).
- [46] Heckmann MB, Reinhardt F, Finke D, et al. Relationship between cardiac fibroblast activation protein activity by positron emission tomography and cardiovascular disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(9): e010628. DOI: [10.1161/CIRCIMAGING.120.010628](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010628).
- [47] Siebermair J, Köhler MI, Kupusovic J, et al. Cardiac fibroblast activation detected by ^{68}Ga -FAPI PET imaging as a potential novel biomarker of cardiac injury/remodeling[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(3): 812–821. DOI: [10.1007/s12350-020-02307-w](https://doi.org/10.1007/s12350-020-02307-w).
- [48] Luo YP, Pan QQ, Yang HX, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with ^{68}Ga -FAPI for imaging IgG4-related disease: comparison to ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 266–271. DOI: [10.2967/jnumed.120.244723](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.244723).
- [49] Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A, et al. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1485–1491. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-217408](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217408).
- [50] Xu TT, Zhao Y, Ding HY, et al. [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in a case of prostate cancer with shoulder arthritis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(4): 1254–1255. DOI: [10.1007/s00259-020-05028-x](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05028-x).
- [51] Lindner T, Altmann A, Krämer S, et al. Design and development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled FAPI tracers for SPECT imaging and ^{188}Re therapy[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1507–1513. DOI: [10.2967/jnumed.119.239731](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.239731).
- [52] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. Novel fibroblast activation protein inhibitor-based targeted theranostics for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer patients: a pilot study[J]. *Thyroid*, 2022, 32(1): 65–77. DOI: [10.1089/thy.2021.0412](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0412).