·综述·

小分子成纤维细胞活化蛋白抑制剂的研究进展

李 敏，魏会强，侯文彬，李祎亮*

中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所，天津 300192

摘 要：成纤维细胞活化蛋白（FAP）是一种 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶，参与了肿瘤的发生、发展和迁移。小分子 FAP 抑制剂在肿瘤的进展和预后中发挥重要作用，成为检测和治疗恶性肿瘤的有效策略。对小分子硼酸类、喹啉类、环肽类和多聚体 FAP 抑制剂在肿瘤靶向诊疗中的应用，以及在亲和力、选择性、构效关系、体内代谢和临床研究进行综述，以期为肿瘤的精准治疗提供新的视角和策略。

关键词：成纤维细胞活化蛋白抑制剂；成纤维细胞活化蛋白；硼酸类；喹啉类；环肽类；多聚体

中图分类号：R966 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2025)04 - 1050 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.038

Advances in small molecule fibroblast activation protein inhibitor

LI Min, WEI Huiqiang, HOU Wenbin, LI Yiliang

Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: Fibroblast activating protein (FAP) is a type II transmembrane serine protease that is involved in the occurrence, development, and migration of tumors. Small molecule FAP inhibitors play an important role in the progression and prognosis of tumors, becoming an effective strategy for detecting and treating malignant tumors. This article reviews the application of small molecule boronic acid, quinolines, cyclic peptides, and polymeric FAP inhibitors in targeted diagnosis and treatment of tumors, as well as their affinity, selectivity, conformational relationship, *in vivo* metabolism, and clinical research, in order to provide new perspectives and strategies for precision treatment of tumors.

Key words: fibroblast activating protein inhibitor; fibroblast activating protein; boronic acid compound; quinoline compound; cyclic peptide compound; polymeric compound

成纤维细胞活化蛋白（FAP）是一种 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶[1-2]，属于脯氨酸特异性蛋白酶 S9 家族的成员。FAP 在多种肿瘤相关成纤维细胞中高度表达，而在正常成人组织中的表达量很低[3-4]。FAP 参与了肿瘤的发生、发展和迁移，其过表达与肿瘤患者的预后较差相关。小分子 FAP 抑制剂在肿瘤的进展和预后中发挥重要作用，成为检测和治疗恶性肿瘤的有效策略。FAP 作为肿瘤显像和治疗的新靶点引起了广泛关注，目前针对小分子 FAP 抑制剂的研发取得了显著进展。德国海德堡大学研发的 ^{68}Ga-FAPI-04 在 2018 年开启临床试验，发现其在乳腺癌、食道癌、肺癌、胰腺癌、头颈癌和结直肠癌中能够被高摄取[5]。另外 ^{68}Ga-FAPI-46[6]、^{68}Ga-FAP-2286[7]、^{177}Lu-FAP-2286[8]和[^{18F}]FAPI-74[9]已进入Ⅱ期临床试验阶段，^{68}Ga-OncoFAP-DOTAGA[10]、^{177}Lu-PNT6555[11]进入 I 期临床试验阶段。小分子 FAP 抑制剂的研发对于提高肿瘤显像的特异性和减少非靶器官的积累具有重要意义。这些抑制剂的高抑制活性、高选择性和高肿瘤摄取是其在临床治疗中潜力的关键因素。随着小分子 FAP 抑制剂的不断研究和开发，未来可能会为肿瘤的诊断和治疗提供更多有效的策略和方法。本文对小分子硼酸类、喹

收稿日期：2024-12-11

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82104012）

作者简介：李 敏（1997—），女，甘肃人，硕士研究生，研究方向为 FAP 小分子抑制剂。E-mail: limin@irm-cams.ac.cn

***通信作者：**李祎亮（1975—），研究员，博士生导师，从事分子显像探针、正电子药物及其制备关键技术等研究。E-mail: liyiliang@irm-cams.ac.cn

啉类、环肽类和多聚体 FAP 抑制剂在肿瘤靶向诊疗中的应用，以及在亲和力、选择性、构效关系、体内代谢和临床研究进行综述，以期为肿瘤的精准治疗提供新的视角和策略。

1　小分子硼酸类 FAP 抑制剂

硼酸类化合物是一类重要的共价药物先导物，硼酸基团可以在这类药物中充当关键的“弹头”角色。这类化合物通过与 FAP 的活性位点形成复合物，竞争性地抑制 FAP 的二肽基肽酶活性。脯氨酰内肽酶（PREP）是丝氨酸蛋白酶家族中的一员，与 FAP 在酶活性上具有相似性，但是 FAP 主要偏好切割那些羧基末端含有 Gly-Pro 序列的底物，而 PREP 的底物识别范围更广泛，能够识别并切割所有含有 Gly-Pro 序列的肽[12]。

1.1　PT-100、ARI-3099 和 ARI-3531

早期发现的硼酸类小分子抑制剂是非选择性的，通常对 PREP 同样具有抑制活性。如 talabostat（也称 PT-100，FAP IC_{50}＝66 nmol/L，PREP IC_{50}＝0.98 μmol/L，图 1）的选择指数（FAP/PREP）为 14.8，导致其靶向性不强，虽然进入了肿瘤治疗的 II 期临床阶段，但由于存在安全性问题而停止试验[13]。之后，Poplawski 等[14]针对选择指数的选择性问题对 P_2 的氨基酸和芳香环的取代进行了一系列的验证，发现 ARI-3099（FAP IC_{50}＝36 nmol/L，PREP IC_{50}＝13 μmol/L，图 1）对 FAP 有高选择性，其选择指数为 360，以及 ARI-3531（FAP IC_{50}＞100 μmol/L，PREP IC_{50}＝1.3 nmol/L，图 1）对 PREP 有强效选择性，其选择指数为 77 000。构效关系研究显示，当 P_2 的氨基酸为 *D*-丙氨酸时，不仅能在低浓度范围内保持 FAP 的效能，同时也能提高对 FAP 的选择性，而当 P_2 的氨基酸为缬氨酸时，对 PREP 具有高选择性。此外，吡啶环上的 N 的存在为 FAP 提供了选择性，而 N 在吡啶环上的 3 位取代比 2 位取代具有更好的 FAP 选择性。

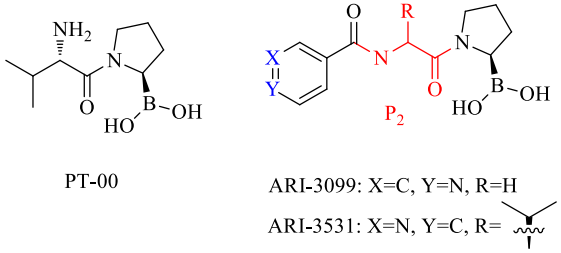


图 1　PT-100、ARI-3099、ARI-3531 的化学结构

Fig. 1　Chemical structures of PT-100, ARI-3099, and ARI-3531

1.2　PNT6555、PNT6952 和 PNT6522

在 ARI-3099 的基础上，Poplawski 等[11]发现了 PNT6555（FAP IC_{50}＝3.9 nmol/L，PREP IC_{50}＝0.9 μmol/L，图 2）、PNT6952（FAP IC_{50}＝4.7 nmol/L，PREP IC_{50}＝4.7 μmol/L，图 2）以及 PNT6522（FAP IC_{50}＝12 nmol/L，PREP IC_{50}＝9.2 μmol/L，图 2）都对 FAP 的抑制效力均在低浓度水平，且对 PREP 具有选择性，构效关系研究结果显示，吡啶环被氨基苯环取代时具有最强的 FAP 抑制效力。在 HEK-mFAP 细胞和 HEK-mFAP 荷瘤小鼠中，3 种化合物都有效抑制了 FAP 的活性。并且评估了它们在肿瘤中的摄取、保留时间以及对荷瘤小鼠存活率的影响，PNT6555 显示出优异的肿瘤摄取和较长的保留时间，同时也提高荷瘤小鼠的存活率。^{177}Lu 螯合的化合物 PNT6555 已经入 I 期临床试验阶段，检验对胆管上皮癌、黑色素瘤、结直肠癌等 7 种癌症的治疗有效性和安全性。

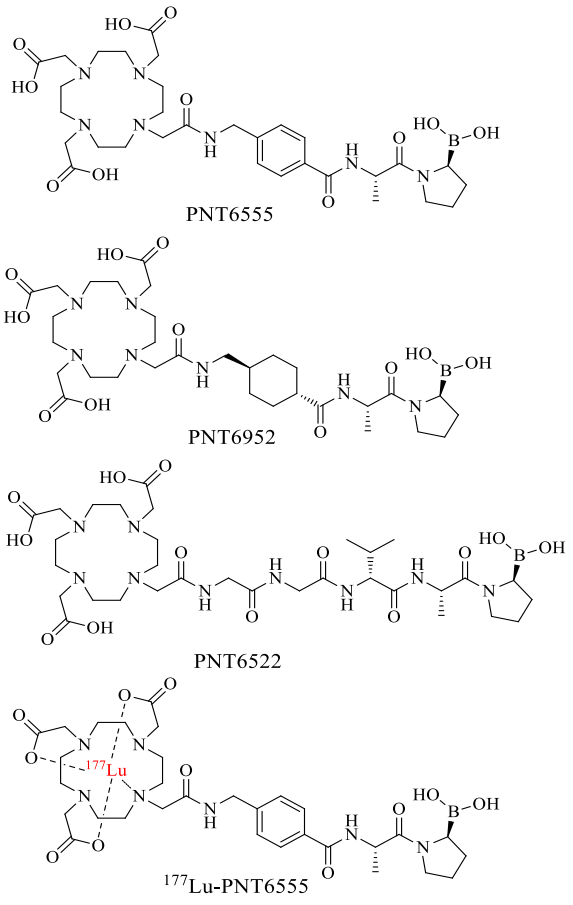
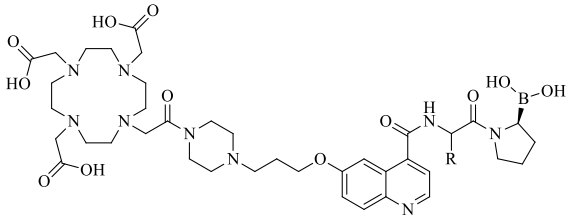


图 2　PNT6555、PNT6952、PNT6522 的化学结构

Fig. 2　Chemical structures of PNT6555, PNT6952, and PNT6522

1.3　SB02055 和 SB04028

Shreya 等[15]发现了新的基于吡咯烷的 FAP 靶向配体 SB02055（IC_{50}＝13.9 nmol/L，图 3）、SB04028（IC_{50}＝78.1 nmol/L，图 3）活性优异，结果显示，甘氨酸的活性优于 *D*-丙氨酸，但在肿瘤－器官摄取比率来看，*D*-丙氨酸明显优于甘氨酸。与 PNT6555 相比，SB04028 具有更清晰的肿瘤显像。



SB02055: R=H　SB04028: R=CH_3

图 3　SB02055、SB04028 的化学结构

Fig. 3　Chemical structures of SB02055 and SB04028

2　小分子喹啉类 FAP 抑制剂

喹啉酰基的引入明显增强了化合物对 FAP 的亲和力和选择性，确定了 *N*-(4-喹啉酰基)-甘氨酸-(2-氰基吡咯烷)为最优构象。在该优势构象的基础上，研究者通过改变连接剂结构、改变螯合基团和标记方式、对药效团进行结构修改等多种方法来提高肿瘤摄取和滞留、降低非靶器官摄取，成功开发了系列放射性标记靶向 FAP 的小分子肿瘤探针。

2.1　UAMC-1110

2013 年，Jansen[16]等提出了一类新的 FAP 抑制剂支架 *N*-(4-喹啉酰基)-甘氨酸-(2-氰基吡咯烷)，构效关系研究主要在支架的喹啉环部分，发现在喹啉环的 2、3 位引入取代基对 FAP 的亲和力有负面影响，4-喹啉酰基的氮原子位置是决定 FAP 亲和力的关键因素，在喹啉环体系的 5 位引入取代基是最大化 PREP 抑制剂选择性的一种可能方法，6 位引入取代基对 FAP 的抑制活性影响不大。紧接着，该团队对上述的支架进行了全面的构效关系研究，对脯氨酸位置的 2-氰吡咯烷基团进行了修饰，包括引入 4*S*-氟和 4,4-二氟取代基团，以进一步提高对 FAP 的抑制效力和选择性[17]。研究者替换了 P2 位置的甘氨酸残基，以评估不同氨基酸对该抑制剂效力的影响，发现将 P2 位置的甘氨酸替换为其他氨基酸会显著降低对 FAP 的抑制效力。实验尝试在 P2 和喹啉环之间引入不同的侧链、*N*-取代基团，以及用三唑环替代酰胺键，发现都不能提高抑制效力，此外，还探索了喹啉环位置不同的杂环结构来替代喹啉环，结果发现只有吡啶环能够保持显著的 FAP 抑制效力，但它的效力仍低于喹喹啉环。UAMC-1110（FAP IC_{50}＝3.2 nmol/L，PREP IC_{50}＞1.8 μmol/L，图 4）是这次筛选出具有低浓度抑制效力且对 PREP 有高度选择性的小分子。研究者还评估了 UAMC-1110 的 lg*D* 值、血浆稳定性和微粒体稳定性，发现这些特性均十分令人满意。在小鼠上的药动学表明，所选 UAMC-1110 具有高口服生物利用度、长血浆半衰期等优势。

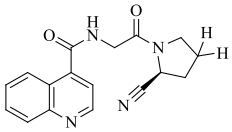


图 4　UAMC-1110 的化学结构

Fig. 4　Chemical structure of UAMC-1110

2.2　FAPI-01 和 FAPI-02

2018 年，Loktev 等[18]开发了一种基于 FAP 特异性酶抑制剂的放射性示踪剂，包括碘化（FAPI-01，图 5）和 DOTA 偶联[FAPI-02（FAP IC_{50}＝21 nmol/L，图 5）]的放射性示踪剂。研究者通过体外实验（摄取、竞争和流出研究）和共聚焦显微镜对荧光标记的变体进行评估，在荷瘤动物上进行了成像和生物分布研究，最终通过使用 ^{68}Ga 螯合的 FAPI-02 对患者进行成像。两种化合物在体外和体内的 FAP 表达细胞中显示出高度特异性、亲和力和快速内化。在荷瘤小鼠和首位癌症患者中的生物分布研究表明，示踪剂在肿瘤内部有高摄取量，并且快速从体内清除，导致高对比度的图像，并且对健康组织的辐射暴露可以忽略不计。与常用的放射性示踪剂 ^{18}F-FDG 在局部晚期肺腺癌患者中的比较，结果表明新的 FAP 配体明显更优。

2.3　FAPI-04、FAPI-21 和 FAPI-46

2018 年 Lindner 等[19]合成和表征了基于喹啉结构的 FAP 抑制剂，并针对表达人类和小鼠 FAP、CD26 的细胞进行了结合、内化和流出实验，通过生物分布实验和小鼠 PET 对肿瘤携带动物的临床前药动学进行了确定，并对 2 位转移性乳腺癌患者进行了成像和治疗的概念验证方法。在合成的 15 种小分子抑制剂中，FAPI-04（FAP IC_{50}＝6.5 nmol/L，图 6）被识别为临床应用中最有希望的示踪剂，与 FAPI-02 相比，FAPI-04 在体外显示出优异的人类血清稳定性、更高的相对于 CD26 的亲和力和更慢的排泄。在体内，FAPI-04 在 HT-1080 异种移植小鼠

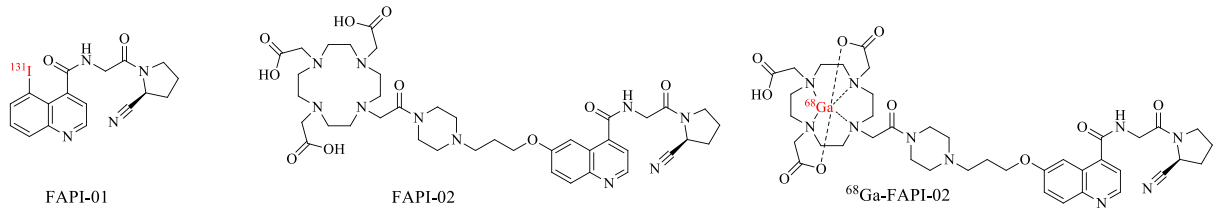


图 5　FAPI-01、FAPI-02 的化学结构

Fig. 5　Chemical structures of FAPI-01 and FAPI-02

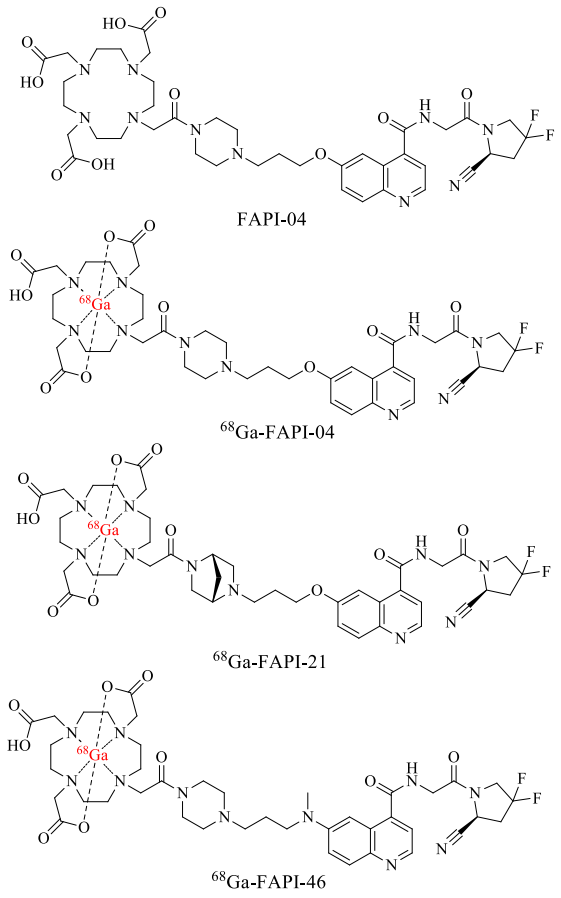


图 6　FAPI-04、FAPI-21、FAPI-46 的化学结构

Fig. 6　Chemical structures of FAPI-04, FAPI-21, and FAPI-46

中达到了更高的标准摄取值。此外，在 2 位转移性乳腺癌患者的 ^{68}Ga 螯合的 FAPI-04（图 6）PET/CT 扫描显示在转移灶中有高示踪剂摄取，并在使用相当低剂量的 ^{90}Y 螯合的 FAPI-04 治疗后疼痛症状有所减轻。此后，该团队继续合成了 15 种基于喹啉的新型放射性衍生物[20]，以期达到提高肿瘤摄取和保留，同时保持对健康组织的低非特异性结合，以改善治疗应用的结果。使用 FAP 表达的 HT-1080 细胞进行放射配体结合实验，与 FAPI-04 相比，其中的 11 种化合物在体外显示出更好的 FAP 结合能力，紧接着对体外结合能力强的化合物在小鼠模型中进行了小动物 PET 成像和生物分布研究，与 FAPI-04 相比，其中的 7 种化合物在荷瘤小鼠中可增强肿瘤摄取。最后筛选出 FAPI-21、FAPI-46（图 6）进行癌症患者的临床 PET 成像，与 FAPI-04 相比，这两种化合物在肿瘤与血液、肝脏、肌肉和肠道摄取的比率上有显著改善。在癌症患者的首次诊断应用中，FAPI-21、FAPI-46 这两种放射性示踪剂在给药后 10 min 就显示出高肿瘤细胞内摄取，分别达到了（11.9%±3.33%）、（12.76%±0.90%）ID/g，但 FAPI-21 在口腔黏膜、唾液腺和甲状腺中的摄取更高。FAPI-46 已进入Ⅱ期临床试验阶段，在食道癌、胃癌、胶质母细胞瘤和胶质肉瘤患者的体内检测其治疗的有效性和安全性[21-23]。

2.4　FAPI-74 和 OncoFAP-DOTAGA

Giesel 等[9]开发了新的抑制剂 FAPI-74（图 7），并评估 ^{18}F 螯合的 FAPI-74 在肺癌模型中的治疗效应，结果发现化合物 ^{18}F-FAPI-74 的 PET/CT 高对比度和低辐射负担有利于多种临床应用，其辐射剂量学评估为未来的临床试验提供了重要信息。该化合物目前已进入Ⅱ期临床试验阶段，主要针对膀胱癌、胆管上皮癌、肝细胞癌等癌症患者。Backhaus 等[10]开发了新的肿瘤示踪剂 OncoFAP-DOTAGA（FAP IC_{50}＝0.51 nmol/L，图 7），并评估其在临床前和临床 PET/CT 中的性质和应用，结果该化合物对 FAP 的亲和力、亲脂性和稳定性都很优异，适合 FAP 成像。在小鼠的肿瘤模型中，该化合物显示出有益的示踪剂动力学和高肿瘤摄取，具有高肿瘤－血液比，临床成像显示出良好的生物分布，对原发癌、淋巴结和远处转移有高且可靠的摄取。该化合物目前已经进入Ⅰ期临床试验阶段，其有利的放射性化学特性、从器官和软组织的快速清除以及强烈的肿瘤摄取使其成为目前可用作 FAP 示踪剂的有力替代品。

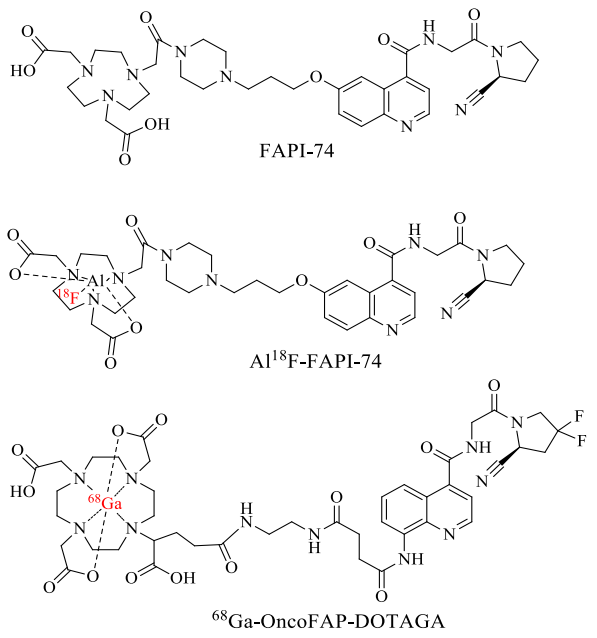


图 7　FAPI-74、OncoFAP-DOTAGA 的化学结构

Fig. 7　Chemical structures of FAPI-74 and OncoFAP-DOTAGA

3　小分子环肽类 FAP 抑制剂

环肽类 FAP 小分子抑制剂是一类新型的生物活性分子，在癌症治疗和成像领域展现出巨大的潜力。环肽由于其稳定的环状结构和高度的生物活性，被认为是靶向 FAP 的理想候选分子，通过模拟 FAP 的自然底物或与其活性位点特异性结合，从而抑制 FAP 的活性，进而影响肿瘤微环境中的生物学过程。

3.1　FAP-2286

3B Pharmaceuticals GmbH 公司的原研药物 FAP-2286（FAP IC_{50}＝2.7 nmol/L，图 8）是目前关于 FAP 的环肽小分子抑制剂，Mori 等[24]在晚期胰腺、乳腺、直肠或卵巢腺癌的患者体内对该化合物在治疗中的可行性、生物分布和初步剂量学的研究进行了首次人体试验，^{177}Lu-FAP-2286 给药后（平均 5.8 GBq，范围 2.4～9.9 GBq）被患者良好耐受，没有观察或报告任何不良症状或临床可检测的药物效应，在骨转移中观察到 ^{177}Lu-FAP-2286（图 8）的显著摄取（3.0 Gy/GBq，范围 0.5～10.6 Gy/GBq）和长期肿瘤滞留（3～10 d），导致高吸收肿瘤剂量，结果表明该化合物适合进一步在肿瘤治疗方面的研究。^{68}Ga、^{177}Lu 螯合的该化合物目前都已经进入Ⅱ期临床试验阶段，主要针对实体瘤、转移瘤的临床治疗。

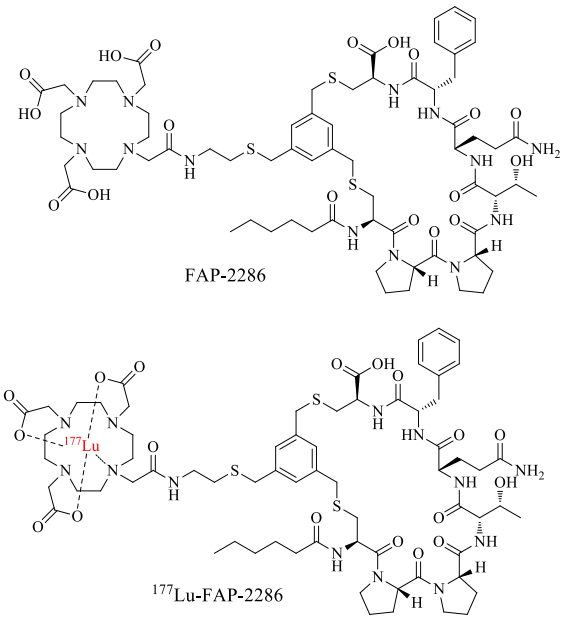


图 8　FAP-2286 的化学结构

Fig. 8　Chemical structure of FAP-2286

3.2　FD1、FD2 和 FD3

Huang 等[25]在 FAP-2286 的基础上引入白蛋白、多肽链 Met-Val-Lys 来增加化合物的脂溶性，新的化合物都表现出与人类和小鼠 FAP 的亲和性，FD1（图 9）由于其肾脏的快速清除而不适合临床治疗应用，但该化合物能够精确区分原发性和转移性肿瘤，而 FD2、FD3（图 9）显示出显著延长的循环时间、增加的肿瘤摄取和减少的肾脏积累，此外，这两种化合物在 FAP 过表达的肿瘤模型（包括富含基质的胰腺癌模型）中表现出显著的治疗效力，表明这些化合物在 FAP 过表达肿瘤中具有较好的应用前景。

4　小分子多聚体 FAP 抑制剂

研究人员发现 1 个分子或纳米粒子上具有多个相同的或不同的配体，这些配体能够与生物分子靶标（如受体或酶）发生相互作用，从而增强或改变分子的生物活性。多价效应可以显著提高药物分子的亲和力、选择性和生物稳定性，并且可以减少脱靶效应和免疫原性[26]。

4.1　DOTA-2P(FAPI)$_2$

Zhao 等[27]基于喹啉基 FAPI-04 变体设计，并合成了二聚体 DOTA-2P(FAPI)$_2$（图 10），评估其二聚体形式是否比单体类似物更有效。结果表明，该化合物在磷酸盐缓冲液和胎牛血清中能稳定存在 4 h。体外和体内的该化合物对 FAP 都显示出高亲和力和特异性。在患者衍生的异种移植（PDX）模型中，

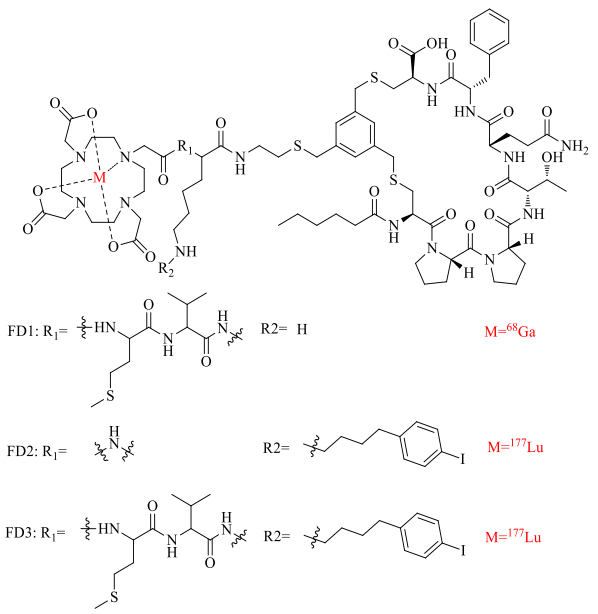


图 9　FD1、FD2、FD3 的化学结构

Fig. 9　Chemical structures of FD1, FD2, and FD3

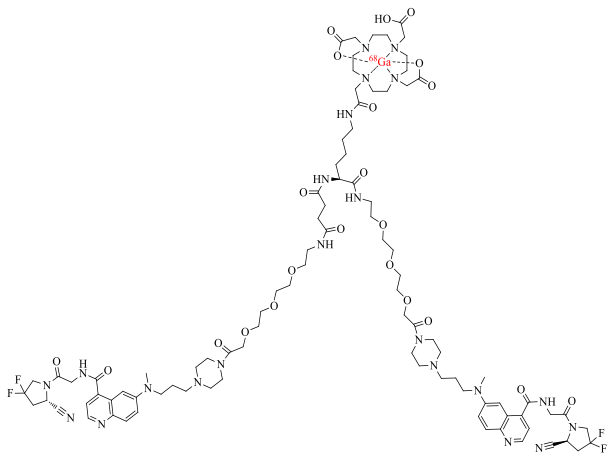


图 10　DOTA-2P(FAPI)$_2$ 的化学结构

Fig. 10　Chemical structure of the DOTA-2P (FAPI)$_2$

该化合物的肿瘤摄取量大约是 FAPI-04 的 2 倍，而健康器官的示踪剂摄取量较低，体内清除速度快，在 4 h 的时候，二聚体的肿瘤成像明显比单体清晰，能看出肿瘤的轮廓。与 FAPI-04 相比，二聚体具有更好的肿瘤摄取和保留特性，可能成为用于 FAP 阳性恶性肿瘤的诊断成像和靶向治疗的有前途的示踪剂。

4.2　[^{99m}Tc][Tc-(CN-C5-FAPI)6]$^+$ 和 [^{99m}Tc][Tc-(CN-PEG4-FAPI)6]$^+$

Ruan 等[28]开发了 2 种含异腈基团的 FAP 抑制剂六聚体[^{99m}Tc][Tc-(CN-C5-FAPI)6]$^+$和[^{99m}Tc][Tc-(CN-PEG4-FAPI)6]$^+$（图 11），两者都表现出良好的体外稳定性和亲水性。体外细胞摄取表明它们对 FAP 具有高靶亲和力。生物分布和阻断研究表明，它们都表现出特定的肿瘤摄取。而聚乙二醇链作为连接的六聚体显示出更高的肿瘤摄取和更高的肿瘤/非靶比，这表明该六聚体是靶向 FAP 的肿瘤显像剂的有前途的候选物。这些多价效应药物设计方法为今后的 FAP 小分子抑制剂设计开发提供了新的思路。

4.3　DOTA-4P(FAPI)$_4$

Pang 等[29]设计并合成了四聚体 DOTA-4P(FAPI)$_4$（图 12），该四聚体在磷酸盐缓冲液和胎牛血清中具有很高的稳定性，在体外和体内都展现

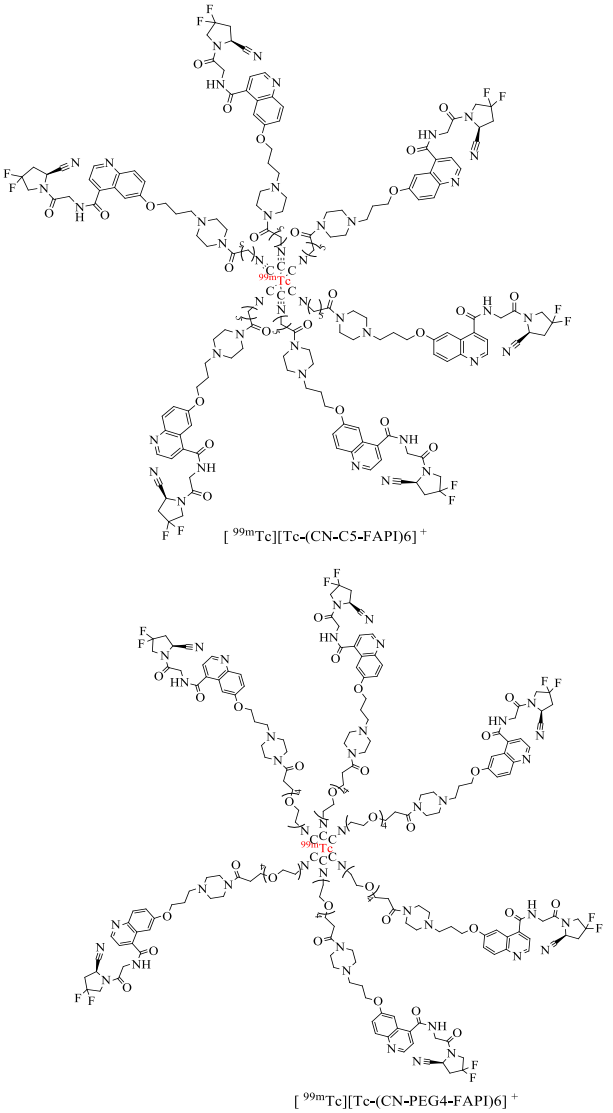


图 11　[^{99m}Tc][Tc-(CN-C5-FAPI)6]$^+$和[^{99m}Tc][Tc-(CN-PEG4-FAPI)6]$^+$的化学结构

Fig. 11　Chemical structures of [^{99m}Tc][Tc- (CN-C5-FAPI)6]$^+$ and [^{99m}Tc][Tc- (CN-PEG4-FAPI)6]$^+$

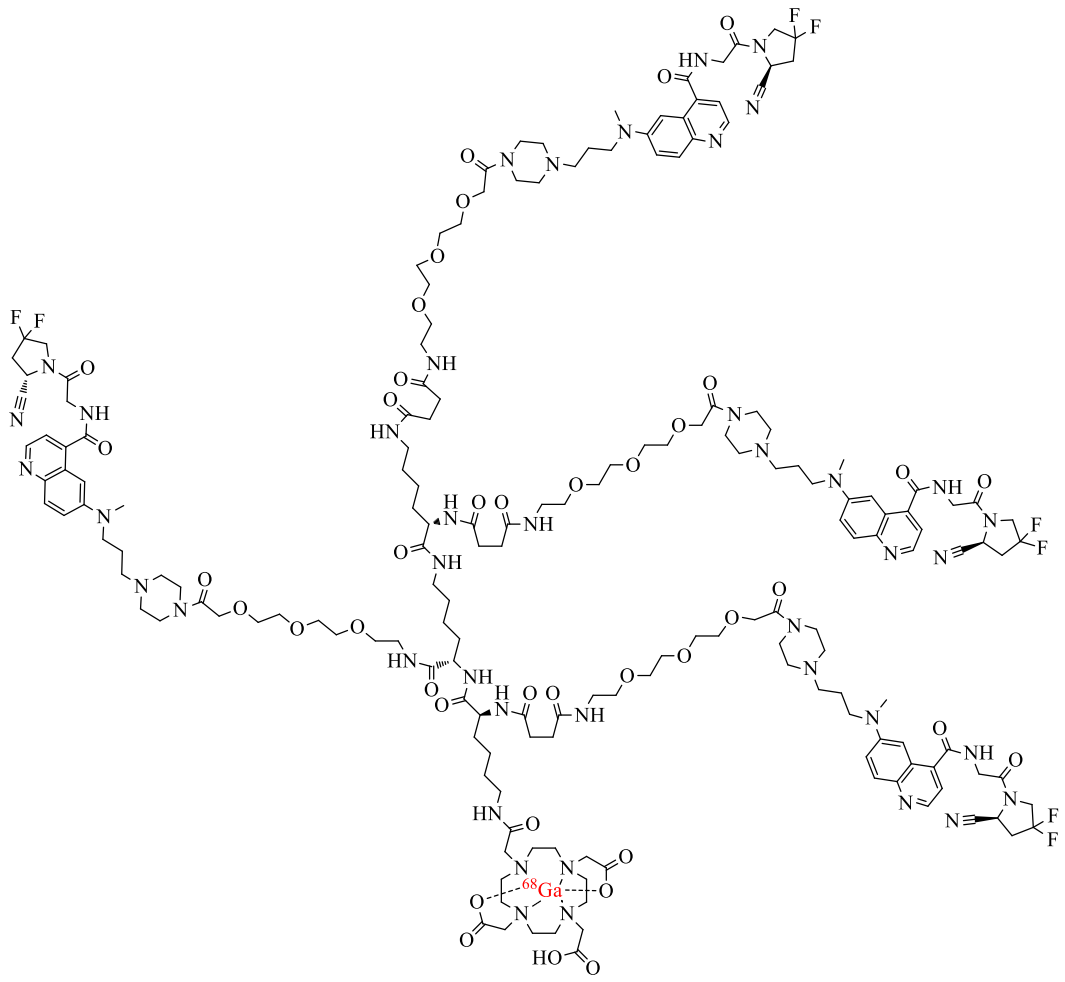


图 12 DOTA-4P(FAPI)$_4$ 的化学结构

Fig. 12 Chemical structure of the DOTA-4P (FAPI)$_4$

出了高 FAP 结合亲和力和特异性，在 U87MG 肿瘤中，四聚体的摄取量是二聚体的 2 倍，是单体的 4 倍以上，且四聚体在肿瘤内的保留时间超过 96 h，而单体在 48 h 左右含量就已经很低。四聚体在肿瘤摄取、肿瘤保留和清除速度方面均优于二聚体和单体，且在放射性配体治疗研究中，四聚体在 2 种肿瘤模型中都观察到了显著的肿瘤抑制效果。因此，四聚体因其令人满意的 FAP 结合亲和力和特异性，以及有利的体内药动学特性，成为一个有前景的放射性药物，用于诊断和治疗应用。

5 结语

FAP 作为一种在肿瘤微环境中高度表达的酶，已成为癌症诊断和治疗的有希望的靶点。FAP 抑制剂的开发利用了其在肿瘤相关成纤维细胞上的特异性表达，通过放射性同位素螯合的抑制剂实现了 PET 和 SPECT 成像以及肿瘤治疗，已经展现出在肿瘤可视化诊断治疗中的潜力，为肿瘤的早期检测和精准治疗提供了新策略。FAP 抑制剂多聚体形式（二聚体、四聚体和六聚体）在肿瘤摄取和保留方面展现出了优化的潜力。

尽管 FAP 抑制剂显示出潜在的治疗优势，但其面临一些挑战。首先，FAP 在不同肿瘤类型和个体中的表达模式可能存在差异，因此需要更精确的靶向策略来提高治疗效果。其次，治疗过程中可能会出现耐药性和不良反应的问题，这需要进一步的机制研究和临床监测来解决。

未来的研究方向可能包括进一步探索 FAP 在肿瘤微环境中的作用机制，优化现有抑制剂的设计，开发新型的组合治疗策略，以及通过大规模的临床试验来验证其在不同癌症类型中的治疗效果。同时，需要加强多学科合作，包括分子生物学、免疫学和临床肿瘤学等领域的交叉研究，以推动 FAP

抑制剂的临床转化和应用。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Dendl K, Koerber S A, Kratochwil C, *et al.* FAP and FAPI-PET/CT in malignant and non-malignant diseases: A perfect symbiosis [J]. *Cancers* (Basel), 2021, 13(19): 4946.

[2] Gascard P, Tlsty T D. Carcinoma-associated fibroblasts: Orchestrating the composition of malignancy [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(9): 1002-1019.

[3] Fitzgerald A A, Weiner L M. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 783-803.

[4] Song P, Pan Q, Sun Z, *et al.* Fibroblast activation protein alpha: Comprehensive detection methods for drug target and tumor marker [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 354: 109830.

[5] 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.

[6] Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, *et al.* Radiation dosimetry and biodistribution of ^{68}Ga-FAPI-46 PET imaging in cancer patients [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(8): 1171-1177.

[7] Wan Z, Wang W, Chen Y, *et al.* ^{177}Lu-FAP-2286 therapy in a patient with metastatic rhabdoid meningioma [J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(9): 879-881.

[8] Baum R P, 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.

[9] Giesel F L, Adeberg S, Syed M, *et al.* FAPI-74 PET/CT using either ^{18}F-AlF 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.

[10] Backhaus P, Gierse F, Burg M C, *et al.* Translational imaging of the fibroblast activation protein (FAP) using the new ligand [^{68}Ga]Ga-OncoFAP-DOTAGA [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1822-1832.

[11] Poplawski S E, Hallett R M, Dornan M H, *et al.* Preclinical development of PNT6555, a boronic acid-based, fibroblast activation protein-α (FAP)-targeted radiotheranostic for imaging and treatment of FAP-positive tumors [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(1): 100-108.

[12] Jambunathan K, Watson D S, Endsley A N, *et al.* Comparative analysis of the substrate preferences of two post-proline cleaving endopeptidases, prolyl oligopeptidase and fibroblast activation protein α [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(16): 2507-2512.

[13] Cunningham C C. Talabostat [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16(9): 1459-1465.

[14] Poplawski S E, Lai J H, Li Y, *et al.* Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(9): 3467-3477.

[15] Bendre S, Kuo H T, Merkens H, *et al.* Synthesis and preclinical evaluation of novel ^{68}Ga-labeled (*R*)-pyrrolidin- 2-yl-boronic acid-based PET tracers for fibroblast activation protein-targeted cancer imaging [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2023, 16(6): 798.

[16] Jansen K, Heirbaut L, Cheng J D, *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.

[17] Jansen K, Heirbaut L, Verkerk R, *et al.* Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-quinolinoyl) glycyl-2-cyanopyrrolidine inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(7): 3053-3074.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Loktev A, Lindner T, Burger E M, *et al.* Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1421-1429.

[21] Hayrapetian A, Girgis M D, Yanagawa J, *et al.* Incidental detection of elastofibroma dorsi with ^{68}Ga-FAPI-46 and ^{18}F-FDG PET/CT in a patient with esophageal cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(2): e86-e87.

[22] Mona C E, Benz M R, Hikmat F, *et al.* Correlation of ^{68}Ga-FAPi-46 PET biodistribution with FAP expression by immunohistochemistry in patients with solid cancers: Interim analysis of a prospective translational exploratory study [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(7): 1021-1026.

[23] Oster C, Kessler L, Blau T, *et al.* The role of fibroblast activation protein in glioblastoma and gliosarcoma: A comparison of tissue, ^{68}Ga-FAPI-46 PET data, and survival data [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(8): 1217-1223.

[24] Mori Y, Dendl K, Cardinale J, *et al.* FAPI PET: Fibroblast

activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease [J]. *Radiology*, 2023, 306(2): e220749.

[25] Huang W, Pang Y, Liu Q, *et al.* Development and characterization of novel FAP-targeted theranostic pairs: A bench-to-bedside study [J]. *Research* (Wash D C), 2023, 6: 282.

[26] Wang J, Kang G, Yuan H, *et al.* Research progress and applications of multivalent, multispecific and modified nanobodies for disease treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 838082.

[27] Zhao L, Niu B, Fang J, *et al.* Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical PET imaging study of ^{68}Ga-labeled FAPI dimer [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 862-868.

[28] Ruan Q, Feng J, Jiang Y, *et al.* Preparation and bioevaluation of ^{99m}Tc-labeled FAP inhibitors as tumor radiotracers to target the fibroblast activation protein [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(1): 160-171.

[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.

[责任编辑 解学星]