

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230031

• 综述 •

成纤维细胞激活蛋白在妇科恶性肿瘤中的作用研究进展

陆楠, 刘晨雾, 陈俊, 徐明娟*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院妇产科, 上海 200433

[摘要] 卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌是妇科三大恶性肿瘤, 严重危害着女性的生命健康。肿瘤的发生与发展是一个复杂过程, 与肿瘤微环境密切相关。肿瘤相关成纤维细胞(CAF)是肿瘤微环境的重要组成部分, 具有分泌多种细胞因子及合成细胞基质蛋白的能力。成纤维细胞激活蛋白(FAP)是CAF最具潜力的分子标志物之一, 能够促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭, 重塑细胞外基质, 诱导肿瘤新生血管生成, 是参与肿瘤发生、发展必不可少的因素。FAP作为肿瘤诊断示踪剂及作为靶向药物的研究也取得了一定进展, 为妇科恶性肿瘤的诊治研究提供了新方向。

[关键词] 成纤维细胞激活蛋白; 妇科恶性肿瘤; 卵巢癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌

[引用本文] 陆楠, 刘晨雾, 陈俊, 等. 成纤维细胞激活蛋白在妇科恶性肿瘤中的作用研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(11): 1337-1343. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230031.

Role of fibroblast activation protein in gynaecological malignancies: research progress

LU Nan, LIU Chenwu, CHEN Jun, XU Mingjuan*

Department of Obstetrics and Gynaecology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Three major gynecological malignancies (ovarian cancer, endometrial cancer, and cervical cancer) severely affect women's life and health. The development and progression of tumors are complex and closely related to the tumor microenvironment. Cancer-associated fibroblast (CAF) is an important part of the tumor microenvironment, having the ability to secrete a variety of cytokines and synthesize cell-matrix proteins. Fibroblast activation protein (FAP) is one of the most potential molecular markers of CAF, can promote the proliferation, migration, and invasion of tumor cells, remodel the extracellular matrix, and induce tumor neovascularization. It is an indispensable factor in tumorigenesis. The research of FAP (as a tumor diagnostic tracer and a targeted drug) has made some progress, which provides a new direction for the diagnosis and treatment of gynecological malignancies.

[Key words] fibroblast activation protein; gynecological malignancy; ovarian carcinoma; cervical carcinoma; uterine endometrial carcinoma

[Citation] LU N, LIU C, CHEN J, et al. Role of fibroblast activation protein in gynaecological malignancies: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(11): 1337-1343. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230031.

妇科三大恶性肿瘤包括卵巢癌、子宫内膜癌和宫颈癌, 其发病率呈逐年上升趋势, 已对女性的生存质量和生命健康产生严重危害。1989—2008年, 宫颈癌年龄标准化发病率的平均年度变化百分比(average annual percent change, AAPC)增加了7.1%; 2000—2013年, 子宫内膜癌AAPC增加了3.4%, 卵巢癌AAPC增加了1.4%^[1]。在我国, 宫

颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌5年相对生存率分别为45.4%、55.1%和38.9%, 已成为广大妇女关注的重大健康问题^[2]。肿瘤的发生与发展是一个渐进式的复杂过程, 涉及许多反应, 同时伴有突变的累积。这一过程不仅与肿瘤细胞自身癌基因的激活及抑癌基因的失活有关, 还与肿瘤细胞所处的微环境密切相关^[3-4]。肿瘤微环境是肿瘤在发生、发展过

[收稿日期] 2023-02-05 **[接受日期]** 2023-07-10

[基金项目] 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院“234学科攀峰计划”(2019YXK014)。Supported by the “234 Discipline Peak Climbing Plan” of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2019YXK014).

[作者简介] 陆楠, 硕士生. E-mail: 415721665@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162044, E-mail: 13636373419@163.com

程中所处的内环境,是一个包括肿瘤细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞、各种细胞因子和趋化因子、细胞外基质等成分的复杂特定环境^[5]。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)是肿瘤微环境的重要组成部分,具有分泌多种细胞因子及合成细胞基质蛋白的能力,同时伴有很强的增殖、迁移、抑制正常免疫应答的功能^[6-8]。研究表明,成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP; 又称 seprase)是CAF最具潜力的分子标志物^[9],能够促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭,重塑细胞外基质,诱导肿瘤新生血管生成,在肿瘤发生、发展过程中必不可少^[10]。本文对FAP在妇科三大恶性肿瘤中的作用进行综述。

1 FAP的性质及作用机制

1986年, Rettig等^[11]在体外培养的成纤维细胞中首次发现了FAP,并将其命名为F19细胞表面抗原,实验结果表明该抗原在大多数星形细胞瘤、肉瘤、黑色素瘤及正常成纤维细胞中表达。1994年, Rettig等^[12]将F19细胞表面抗原命名为FAP。1990年, Aoyama等^[13]在人恶性黑色素瘤细胞系LOX中发现了一个分子量为170 000的膜结合蛋白水解酶,该酶具有类似明胶酶的性质,并与人恶性黑色素瘤细胞的侵袭性有关。1994年, Monsky等^[14]将分子量为170 000的明胶酶命名为seprase,并发现seprase有降解细胞外基质的功能。随后的分子克隆研究表明, FAP和seprase为同一个物质,其基因定位于染色体2q23,是一种细胞表面丝氨酸蛋白酶^[15-17]。FAP单体含有5个潜在的N-糖基化位点、13个半胱氨酸残基、3个高度保守的丝氨酸蛋白酶催化结构域片段、1个疏水的跨膜片段和1个由6个氨基酸组成的细胞质尾部。FAP单体无催化功能,只有装配成二聚体才具有完整的活性,属于II型跨膜丝氨酸蛋白酶家族^[18]。

FAP参与多种疾病的病理生理过程,在90%以上的上皮癌间质成纤维细胞的胞质和胞膜中高表达,在人正常的组织中却很少表达^[18]。FAP在肿瘤发生、发展中的作用机制主要包括以下几个方面:(1)重塑肿瘤微环境。FAP具有二肽基肽酶和内肽酶双重蛋白水解酶活性,能够降解细胞外基质中的二肽和I型胶原^[19],溶解肿瘤细胞基质,重塑肿瘤微环境,从而促进肿瘤细胞增殖、迁移、

侵袭^[20]。Lee等^[21]的研究表明, FAP通过调节蛋白质水平、增加纤维连接蛋白和胶原纤维组织的水平重塑细胞外基质,改变肿瘤微环境,促进肿瘤侵袭。FAP还可以通过改变肿瘤微环境减少肿瘤对化疗药物的摄取,增强肿瘤抗药性^[22]。(2)促进肿瘤新生血管生成。FAP与肿瘤中的微血管生成具有密切的相关性,能够刺激肿瘤新生血管的形成,为肿瘤生存提供营养^[23]。Cai等^[24]的研究表明,高表达FAP的细胞具有促进血管生成的能力,肿瘤生长快速,敲除FAP能够大大降低肿瘤中的微血管密度,使血管生成减少,从而抑制部分肿瘤细胞的增殖、侵袭。(3)作用于不同的细胞间信号转导通路,促进肿瘤细胞的侵袭。Jia等^[25]的研究表明, FAP通过调节磷酸化黏着斑激酶信号通路促进乳腺癌细胞的增殖和迁移,并且其高表达与乳腺癌患者的不良预后相关。(4)介导肿瘤免疫逃逸。肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤微环境研究中最热门的免疫细胞亚群,它能够促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移,而FAP可通过切割I型胶原蛋白增加巨噬细胞的黏附作用,使巨噬细胞在肿瘤组织局部聚集,从而促进肿瘤发展、发展^[26]。此外, Chen等^[27]在小鼠结直肠癌模型中发现高表达FAP的CAF可以分泌多种细胞因子,抑制免疫细胞的应答,形成有利于肿瘤逃逸的微环境,并且CAF中FAP的高表达是导致肿瘤对免疫检查点阻断剂耐药的原因之一。

总之, FAP分子本身和表达FAP的基质细胞在肿瘤进展中起着重要作用, FAP独特的酶活性和在肿瘤微环境中的选择性表达使其成为一种有前景的治疗靶点。深入了解FAP在不同肿瘤类型中的作用,对于成功将临床前实验的FAP靶向方法转化为临床应用至关重要。值得注意的是,尽管FAP在90%的上皮性肿瘤中呈高表达,但在伤口愈合、动脉粥样硬化、关节炎中也可观察到FAP的高表达,因此将FAP用于肿瘤和炎症的鉴别时存在一定困难^[28]。

2 FAP与卵巢癌

卵巢癌早期无明显的临床表现,并且极易发生浸润和转移,患者被确诊时往往已处于晚期状态,预后较差。因此,寻找新的治疗靶点,更好地了解卵巢癌的扩散、转移机制刻不容缓。da Silva等^[29]采用免疫组织化学染色方法对28例卵巢恶性肿瘤和28例卵巢良性肿瘤样本展开研究,结果显示

FAP在卵巢癌组织中的表达明显高于卵巢良性肿瘤,且在未分化和中分化卵巢癌中的表达高于高分化肿瘤。Chen等^[30]研究发现人卵巢癌细胞株HO-8910PM经旁分泌TGF- β 上调FAP的表达,从而促进卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭。同时,FAP能够通过促进微血管生成加速肿瘤细胞的致瘤性。Zhang等^[31]在研究中用 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和FAP抗体对CAF进行免疫组织化学染色,用D2-40和CD34抗体对病变的淋巴管密度和微血管密度进行了统计学评价。结果发现,卵巢上皮性肿瘤组织中 α -SMA和FAP阳性CAF的数量明显多于卵巢交界性肿瘤和卵巢良性肿瘤,且卵巢癌组织中 α -SMA和FAP阳性CAF的数量与晚期卵巢癌淋巴结转移显著相关,其可能机制为肿瘤组织中 α -SMA和FAP阳性CAF能够分泌血管内皮生长因子、前淋巴管生成因子等重要细胞因子,促进淋巴管生成和微血管形成,为肿瘤细胞的增殖、转移提供营养支持。Sun等^[32]研究发现,与 α -SMA阳性CAF相比,FAP阳性CAF更能促进恶性肿瘤细胞的侵袭、迁移、血管生成;机制研究表明,FAP高表达且 α -SMA低表达的CAF中分泌型白细胞蛋白酶抑制因子(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)表达上调,并与肿瘤分级增高和总生存期降低相关。此外,FAP的非酶活性在肿瘤的侵袭和转移中也发挥了很大的作用。相关研究表明,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 与尿激酶型纤溶酶原激活物受体形成二聚体表达于卵巢癌HO-8910PM细胞表面,FAP与二聚体一起通过小GTP酶Rac1信号转导通路促进卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭;当整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的活性被抑制时,FAP对卵巢癌HO-8910PM细胞增殖、侵袭的促进作用明显减弱^[33]。

已有多项研究表明,FAP在卵巢癌组织中高表达提示患者预后较差。Li等^[34]利用癌症基因组图谱数据库探讨了FAP在卵巢高级别浆液性癌中对患者的总生存期和无进展生存期的影响,通过对151例患者的生存资料进行Cox回归分析,发现FAP低表达对患者的总生存期和无进展生存期有明显的保护作用,而FAP高表达则提示患者预后不良;网络关联预测表明,FAP可能通过调控纤维连接蛋白1通路影响肿瘤组织的侵袭。Mhaweche-Fauceglia等^[35]分析了338例卵巢癌组织中FAP表

达与临床指标的关系,结果显示肿瘤间质中FAP高表达可作为铂类药物耐药的重要预测因素($P=0.0154$),肿瘤间质FAP阳性的患者比FAP阴性患者的复发时间短($P=0.0247$),提示FAP可能是临床铂耐药和预后不良的相关指标。

3 FAP与宫颈癌

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,病理类型以鳞状细胞癌多见,其次是腺癌、腺鳞癌,另有一些较为罕见的特殊亚型。靶向治疗在宫颈癌中的应用并不广泛,目前尚未发现能够明确靶向宫颈癌的生物标志物,也没有专门应用于宫颈癌的靶向治疗药物,可借鉴其他肿瘤的靶向治疗,采用抗血管生成靶向治疗药物或程序性死亡蛋白1/程序性死亡蛋白受体1抑制剂等。目前有关FAP在宫颈癌中的表达及作用机制研究较少。

徐丽伟和张梦真^[36]采用免疫组织化学染色检测了10例慢性宫颈炎、40例子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)、81例宫颈癌标本中FAP的表达,结果显示宫颈癌和CIN组织中FAP呈阳性表达,而慢性宫颈炎组织中不表达FAP,且宫颈癌组织中FAP阳性表达率高于CIN组织;另外,随着宫颈癌浸润深度的增加及淋巴结的转移,FAP的表达也增加,提示FAP参与了宫颈癌的发生、发展。王小玲和张梦真^[37]检测了FAP和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)在宫颈癌中的表达,结果显示FAP和uPA在宫颈癌中的阳性表达率显著高于CIN和慢性宫颈炎,并且FAP的表达与宫颈癌的肌层浸润深度及淋巴结转移有关,uPA的表达也与宫颈癌的国际妇产科联盟分期、浸润深度有关,提示FAP和uPA可能共同促进宫颈癌的发生、发展。

在宫颈癌中,FAP也可通过促进肿瘤的微血管生成进而加速肿瘤组织的进展。苏静等^[38]的研究表明,间质中FAP的表达及微血管密度与宫颈癌的临床分期有关,与淋巴结转移和病理组织学分化程度无关,且微血管密度随FAP表达水平的升高而增高。王秋艳等^[39]的研究结果显示,宫颈癌组织中FAP的表达与TGF- $\beta 1$ 表达呈正相关,提示肿瘤细胞表达TGF- $\beta 1$ 可诱导肿瘤组织中反应性间质的产生,从而促进FAP的表达和肿瘤的演进。而Sun等^[40]用免疫组织化学染色检测了宫颈癌组织中潜在生物标

志物靶点的表达,发现FAP在宫颈癌间质中表达,但与宫颈癌组织学类型、临床分期和预后无明显相关性。上述研究结果提示FAP在宫颈癌中表达并可能参与宫颈癌的发生、发展,但其能否作为宫颈癌的生物标志物或治疗靶点尚不明确,有待进一步研究。

4 FAP与子宫内膜癌

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,以腺癌最为常见,约占女性生殖道恶性肿瘤的20%~30%,近年来发病率在世界范围内呈上升趋势^[1]。FAP与子宫内膜癌的关系目前尚不清楚。有研究表明,FAP在子宫内膜癌组织的间质中呈高表达,而在子宫内膜癌细胞中少量表达,在正常的子宫内膜组织中无表达;FAP的表达与肿瘤的侵袭程度有关,与病理分级和淋巴结转移无关^[41-42]。还有研究表明在子宫内膜癌中,随着FAP表达的增加,微血管密度也随之增加,提示FAP也可以通过促进肿瘤的微血管生成成为肿瘤生长提供营养,加速肿瘤的侵袭和转移^[43]。

5 FAP在肿瘤诊治中的应用

正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)常用于分辨肿瘤组织是否存活、寻找肿瘤原发灶及转移灶。目前临床上最常用的PET-CT放射性示踪剂是¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)。¹⁸F-FDG在肿瘤组织的累积除受到运动、营养、血糖水平的影响外,还受到个别器官的高生理性背景活动、低葡萄糖转运体及某些恶性肿瘤的己糖激酶活性的限制,因此对某些肿瘤的诊断缺乏相关特异性^[44-45]。尤其是在妇科良、恶性肿瘤的鉴别诊断方面,绝经前患者的子宫内膜和卵巢可能会对¹⁸F-FDG存在潜在的假阳性摄取,而且¹⁸F-FDG可能会在良性疾病如子宫肌瘤、卵巢子宫内膜异位囊肿等有生理性的蓄积^[46]。由于FAP在恶性肿瘤的基质中高表达,一类新的放射性示踪剂被引入核医学,即成纤维细胞激活蛋白抑制物(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)。Dendl等^[47]对⁶⁸Ga-FAPI-PET-CT在不同妇科恶性肿瘤中的应用做了系统的研究。在一项包含31例乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫平滑肌肉瘤和输卵管癌患者的队

列中,⁶⁸Ga-FAPI在转移肿瘤中的标准摄取值高于¹⁸F-FDG(肺转移除外);在所有原发灶中子宫内膜癌对⁶⁸Ga-FAPI的摄取量最高,其次是宫颈癌。在另一项包含167例患有不同实体肿瘤的女性患者的队列中,子宫内膜对FAPI高摄取,乳腺和卵巢对FAPI中等摄取,并且子宫内膜和乳腺的FAPI摄取量在绝经前患者与绝经后患者之间存在差异,而卵巢的FAPI摄取量与是否绝经无关;然而,绝经前子宫内膜对FAPI摄取的增加并不意味着子宫内膜发生恶性变,需结合其他检查进一步排除^[47]。与¹⁸F-FDG相比,⁶⁸Ga-FAPI具有以下优点:无需静息和空腹,不受运动、营养、糖代谢的影响,快速显影、快速清除,靶外组织的蓄积更低。⁶⁸Ga-FAPI已逐渐应用于临床,使研究人员能够获得各种高摄取图像,为肿瘤的分期、治疗等开拓了新的手段^[48-49]。

在肿瘤治疗研究中,已有很多靶向FAP的药物或疗法被设计出来,如FAP小分子酶抑制物、FAP酶激活式前体药物、FAP疫苗、针对FAP的嵌合抗原受体T细胞治疗等,这些药物或疗法通过消灭CAF、重塑肿瘤微环境达到肿瘤治疗的目的。现有研究表明,FAP靶向药物可以在大多数实体瘤模型中发挥疗效,特别是靶向FAP的新型纳米药物在肿瘤中的应用具有较好的前景^[50]。

许多抗癌药物在发挥功效时很大程度上会受到渗透率不足的阻碍,而纳米材料具有超小尺寸和相对较大的表面积,具有较强的渗透性,能够较为容易地穿过血管,在肿瘤中滞留和积累。但由于肿瘤细胞外基质较为致密,许多纳米颗粒在穿过血管后难以渗透到肿瘤中心。为解决这一问题,Li等^[51]设计了一种基于纳米颗粒的光动力学疗法,该疗法将一种光敏剂(ZnF16Pc)包裹在铁蛋白纳米笼中,并将FAP单链抗体序列偶联到铁蛋白表面使其靶向FAP,然后使用光疗法来消除肿瘤中的CAF。该方法增强了肿瘤对纳米颗粒的摄取。Lang等^[52]通过将FAP抗体加载到基于细胞穿透肽的纳米颗粒上构建了靶向CAF的siRNA递送系统,它能够特异性下调CAF中C-X-C趋化因子配体12的表达,显著抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移和血管生成;由于纳米材料的特殊形态,更多的抗体附着在表面,提高了与FAP结合的可能性,很大程度上增强了靶向能力。由于FAP靶向药物的不稳定性和

全身不良反應^[50],目前尚難以在临床上應用,但其前景值得期待。

6 小 結

FAP在卵巢癌、宮頸癌、子宮內膜癌中均有表達,通過重塑細胞外基质、誘導腫瘤新生血管生成、調節各種細胞信號轉導通路促進腫瘤細胞的增殖、遷移和侵襲,參與腫瘤的進展。與卵巢癌相比,FAP與宮頸癌和子宮內膜癌的相关性研究相對較少。FAP在腫瘤性和非腫瘤性疾病中的確切作用機制尚不明確,以FAP作為示踪劑的核醫學診斷方法已經在临床上得到應用,靶向FAP的藥物和療法研究也取得了一定進展。FAP在三大婦科腫瘤中的作用及相关機制還有待進一步研究,從而為婦科惡性腫瘤的診治提供新的依據和策略。

[參 考 文 獻]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] JIANG X, TANG H, CHEN T. Epidemiology of gynecologic cancers in China[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e7. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e7.
- [3] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [4] XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753.
- [5] DE VEIRMAN K, RAO L, DE BRUYNE E, et al. Cancer associated fibroblasts and tumor growth: focus on multiple myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3): 1363-1381. DOI: 10.3390/cancers6031363.
- [6] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 147-176. DOI: 10.1152/physrev.00048.2019.
- [7] FEARON D T. The carcinoma-associated fibroblast expressing fibroblast activation protein and escape from immune surveillance[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(3): 187-193. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-14-0002.
- [8] 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.
- [9] NURMIK M, ULLMANN P, RODRIGUEZ F, et al. In search of definitions: cancer-associated fibroblasts and their markers[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(4): 895-905. DOI: 10.1002/ijc.32193.
- [10] JUNTTILA M R, DE SAUVAGE F J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354. DOI: 10.1038/nature12626.
- [11] RETTIG W J, CHESA P G, BERESFORD H R, et al. Differential expression of cell surface antigens and glial fibrillary acidic protein in human astrocytoma subsets[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(12 Pt 1): 6406-6412.
- [12] RETTIG W J, SU S L, FORTUNATO S R, et al. Fibroblast activation protein: purification, epitope mapping and induction by growth factors[J]. *Int J Cancer*, 1994, 58(3): 385-392. DOI: 10.1002/ijc.2910580314.
- [13] AOYAMA A, CHEN W T. A 170-kDa membrane-bound protease is associated with the expression of invasiveness by human malignant melanoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(21): 8296-8300. DOI: 10.1073/pnas.87.21.8296.
- [14] MONSKY W L, LIN C Y, AOYAMA A, et al. A potential marker protease of invasiveness, seprase, is localized on invadopodia of human malignant melanoma cells[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(21): 5702-5710.
- [15] MATHEW S, SCANLAN M J, MOHAN RAJ B K, et al. The gene for fibroblast activation protein α (FAP), a putative cell surface-bound serine protease expressed in cancer stroma and wound healing, maps to chromosome band 2q23 [J]. *Genomics*, 1995, 25(1): 335-337. DOI: 10.1016/0888-7543(95)80157-h.
- [16] PIÑEIRO-SÁNCHEZ M L, GOLDSTEIN L A, DODT J, et al. Identification of the 170-kDa melanoma membrane-bound gelatinase (seprase) as a serine integral membrane protease[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(12): 7595-7601. DOI: 10.1074/jbc.272.12.7595.
- [17] SCANLAN M J, RAJ B K, CALVO B, et al. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(12): 5657-5661. DOI: 10.1073/pnas.91.12.5657.
- [18] O'BRIEN P, O'CONNOR B F. Seprase: an overview of an important matrix serine protease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784(9): 1130-1145. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.01.006.
- [19] KUZET S E, GAGGIOLI C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 607-619. DOI: 10.1007/s00441-016-2467-x.
- [20] CHEN W T, KELLY T. Seprase complexes in cellular

- invasiveness[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2003, 22(2/3): 259-269. DOI: 10.1023/A: 1023055600919.
- [21] LEE H O, MULLINS S R, FRANCO-BARRAZA J, et al. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 245. DOI: 10.1186/1471-2407-11-245.
- [22] REZAEI S, GHARAPAPAGH E, DABIRI S, et al. Theranostics in targeting fibroblast activation protein bearing cells: progress and challenges[J]. *Life Sci*, 2023, 329: 121970. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121970.
- [23] HAMSON E J, KEANE F M, THOLEN S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): Substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy[J]. *Proteomics Clinical Apps*, 2014, 8(5/6): 454-463. DOI: 10.1002/prca.201300095.
- [24] CAI F, LI Z, WANG C, et al. Short hairpin RNA targeting of fibroblast activation protein inhibits tumor growth and improves the tumor microenvironment in a mouse model[J]. *BMB Rep*, 2013, 46(5): 252-257. DOI: 10.5483/bmbrep.2013.46.5.172.
- [25] JIA J, MARTIN T A, YE L, et al. FAP- α (Fibroblast activation protein- α) is involved in the control of human breast cancer cell line growth and motility via the FAK pathway[J]. *BMC Cell Biol*, 2014, 15: 16. DOI: 10.1186/1471-2121-15-16.
- [26] MAZUR A, HOLTHOFF E, VADALI S, et al. Cleavage of type I collagen by fibroblast activation protein- α enhances class A scavenger receptor mediated macrophage adhesion[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150287. DOI: 10.1371/journal.pone.0150287.
- [27] CHEN L, QIU X, WANG X, et al. FAP positive fibroblasts induce immune checkpoint blockade resistance in colorectal cancer via promoting immunosuppression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(1): 8-14. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.039.
- [28] BUSEK P, MATEU R, ZUBAL M, et al. Targeting fibroblast activation protein in cancer—prospects and caveats[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23(10): 1933-1968. DOI: 10.2741/4682.
- [29] DA SILVA A C, JAMMAL M P, ETCHEBEHERE R M, et al. Role of alpha-smooth muscle actin and fibroblast activation protein alpha in ovarian neoplasms[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(4): 381-387. DOI: 10.1159/000488088.
- [30] CHEN H, YANG W W, WEN Q T, et al. TGF- β induces fibroblast activation protein expression, fibroblast activation protein expression increases the proliferation, adhesion, and migration of HO-8910PM [corrected][J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(3): 189-194. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.09.001.
- [31] ZHANG Y, TANG H, CAI J, et al. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion[J]. *Cancer Lett*, 2011, 303(1): 47-55. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.011.
- [32] SUN L, KE M, WANG X, et al. FAP^{high} α -SMA^{low} cancer-associated fibroblast-derived SLPI protein encapsulated in extracellular vesicles promotes ovarian cancer development via activation of PI3K/AKT and downstream signaling pathways[J]. *Mol Carcinog*, 2022, 61(10): 910-923. DOI: 10.1002/mc.23445.
- [33] YANG W, HAN W, YE S, et al. Fibroblast activation protein- α promotes ovarian cancer cell proliferation and invasion via extracellular and intracellular signaling mechanisms[J]. *Exp Mol Pathol*, 2013, 95(1): 105-110. DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.06.007.
- [34] LI M, CHENG X, RONG R, et al. High expression of fibroblast activation protein (FAP) predicts poor outcome in high-grade serous ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1032. DOI: 10.1186/s12885-020-07541-6.
- [35] MHAWECH-FAUCEGLIA P, YAN L, SHARIFIAN M, et al. Stromal expression of fibroblast activation protein alpha (FAP) predicts platinum resistance and shorter recurrence in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Microenviron*, 2015, 8(1): 23-31. DOI: 10.1007/s12307-014-0153-7.
- [36] 徐丽伟,张梦真. 宫颈癌和宫颈上皮内瘤变组织中成纤维活化蛋白 α 的表达[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(3): 375-377. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2015.03.017.
- [37] 王小玲,张梦真. 成纤维活化蛋白 α 和尿激酶型纤溶酶原激活物在宫颈癌中的表达和意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(24): 4206-4209. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.24.43.
- [38] 苏静,邵洪江,靳占峰. 在宫颈癌间质中表达的FAP与MVD的相关性[J]. *国际遗传学杂志*, 2010, 33(4): 211-214, 220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2010.04.006.
- [39] 王秋艳,邵洪江,靳占峰. FAP和TGF β 1在宫颈癌中的表达及其意义[J]. *肿瘤学杂志*, 2009, 15(3): 179-181.
- [40] SUN L, SCHROEDER M C, HAGEMANN I S, et al. Expression of potential biomarker targets by immunohistochemistry in cervical carcinomas[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(6): 628-635. DOI: 10.1097/pgp.0000000000000853.
- [41] 宋敬,李越. 成纤维细胞活化蛋白P和转化生长因子在子宫内膜癌组织中的表达及其意义[J]. *中国临床保健杂志*, 2010, 13(5): 485-487. DOI: 10.3969/

- j.issn.1672-6790.2010.05.014.
- [42] 宋敬,李越,王秋艳. FAP和TGFB1在子宫内膜癌中的表达及相关性[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(2): 153-156. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2011.02.015.
- [43] 栾艳,邢海燕,齐文娟. 子宫内膜癌组织中成纤维细胞激活蛋白的表达及其与微血管密度的关系[J]. 中国医药, 2011, 6(9): 1040-1042.
- [44] SHIMADA H, OKAZUMI S, KOYAMA M, et al. Japanese Gastric Cancer Association Task Force for Research Promotion: clinical utility of ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(1): 13-21. DOI: 10.1007/s10120-011-0017-5.
- [45] LIU Y. The place of FDG PET/CT in renal cell carcinoma: value and limitations[J]. *Front Oncol*, 2016, 6:201. DOI: 10.3389/fonc.2016.00201.
- [46] YANG T, MA L, HOU H, et al. FAPI PET/CT in the diagnosis of abdominal and pelvic tumors[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 797960. DOI: 10.3389/fonc.2021.797960.
- [47] DENDL K, KOERBER S A, 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.
- [48] DENDL K, KOERBER SA, WATABE T, et al. Current status of fibroblast activation protein imaging in gynecologic malignancy and breast cancer[J]. *PET Clin*, 2023, 18(3): 345-351. DOI: 10.1016/j.cpet.2023.03.005.
- [49] GUO W, PANG Y, YAO L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [^{18}F]-FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5):1604-1617. DOI: 10.1007/s00259-020-05095-0.
- [50] XIN L, GAO J, ZHENG Z, et al. Fibroblast activation protein- α as a target in the bench-to bedside diagnosis and treatment of tumors: a narrative review[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 648187. DOI: 10.3389/fonc.2021.648187.
- [51] LI L, ZHOU S, LV N, et al. Photosensitizer-encapsulated ferritins mediate photodynamic therapy against cancer-associated fibroblasts and improve tumor accumulation of nanoparticles[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(8): 3595-3599. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00419.
- [52] LANG J, ZHAO X, QI Y, et al. Reshaping prostate tumor microenvironment to suppress metastasis via cancer-associated fibroblast inactivation with peptide-assembly-based nanosystem[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 12357-12371. DOI: 10.1021/acsnano.9b04857.

[本文编辑] 孙岩