

· 综述 ·

用于前列腺癌诊疗的PSMA靶向放射性小分子探针研究进展

谢 俊^{1,2}, 周雨萱^{1,2}, 蔡舒玥^{1,2}, 彭 莹², 邱 玲^{1,2}, 林建国^{1,2*}

¹南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166; ²江苏省原子医学研究所, 国家卫生健康委员会核医学重点实验室, 江苏省分子核医学重点实验室, 江苏 无锡 214063

[摘要] 前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一, 严重危害男性身体健康。自前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)被证实是诊断前列腺癌的首选标志物, PSMA靶向放射性药物在前列腺癌诊治中取得显著进展, 有效提高了前列腺癌的诊断灵敏度与治疗效果。文章就近年来PSMA靶向放射性分子探针的相关研究进展进行综述, 分析探针结构设计理念并总结临床经验, 以期对前列腺癌放射性诊疗分子探针的开发有所裨益。

[关键词] 前列腺癌; 前列腺特异性膜抗原; 分子探针; 诊断; 治疗

[中图分类号] R737.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)01-105-06

doi: 10.7655/NYDXBNSN240882

Research progress of PSMA - targeted radioactive small molecular probes for the diagnosis and treatment of prostate cancer

XIE Quan^{1,2}, ZHOU Yuxuan^{1,2}, CAI Shuyue^{1,2}, PENG Ying², QIU Ling^{1,2}, LIN Jianguo^{1,2*}

¹School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

[Abstract] Prostate cancer is one of the most common malignant tumors among men worldwide, posing a significant threat to male health. Since prostate-specific membrane antigen (PSMA) has been proved to be the preferred biomarker for the diagnosis of prostate cancer, PSMA-targeted radiopharmaceuticals have made significant progress in the diagnosis and therapy of prostate cancer, effectively improving the diagnostic sensitivity and treatment effect of prostate cancer. This article reviews the research progress of PSMA-targeted radioactive molecular probes in recent years, analyzes the design concepts of probe structure and summarizes the clinical experience. It is expected to benefit the development of radioactive molecular probes for diagnosis and treatment of prostate cancer.

[Key words] prostate cancer; prostate-specific membrane antigen; molecular probe; diagnosis; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(01): 105-110]

前列腺癌是老年男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 患者早期病变难以检测, 发展至中晚期时治疗易产生耐药性, 使疾病进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration - resistant prostate cancer, CRPC)^[1-4]。前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 是前列腺癌的关键生物标志物, 其表达水平随着肿瘤进展增加, 呈现过表达

状态^[5-8]。国内外研究表明, 基于PSMA的正电子发射计算机断层扫描技术 (positron emission tomography, PET) 和单光子发射计算机断层扫描技术 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 在前列腺癌早期诊断和分期中表现出高灵敏度和特异度^[9-12]。此外, 随着放射性核素治疗在肿瘤治疗中的应用逐渐增加, PSMA靶向放射性核素治疗已成为后期耐药或转移患者的一种新兴治疗方法, 可延长患者总生存期^[13-16]。本文对PSMA靶向放射性小分子探针最新研究进展做简要综述, 旨在推动前列腺癌放射性诊疗小分子探针的开发与研究。

[基金项目] 国家自然科学基金(22076069)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: linjianguo@jnsim.org
(ORCID: 0000-0003-1018-9794)

1 ^{68}Ga 标记 PSMA 靶向 PET 显像探针

^{68}Ga 是一种半衰期为 68 min 的正电子放射性核素, 可通过盐酸淋洗 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器方便获得, 标记方法简便快捷, 且较短的半衰期有效降低了患者辐射暴露, 故近年来 ^{68}Ga 标记 PSMA 靶向小分子探针得到了较为迅速的发展。Eder 等^[17]于 2012 年设计开发了 PSMA 靶向配体 PSMA-11, 利用 [^{68}Ga]-PSMA-11 进行 PET 显像在诊断前列腺癌病灶方面的表现优于磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI), 对低前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平患者病灶检测的灵敏度优于其他影像学检查。Schafer 等^[18]在 PSMA-11 结构基础上引入谷氨酸-脲基-赖氨酸 (Glu-urea-Lys) 基团, 设计合成了 PSMA-11 二聚体化合物, 表现出更强的 PSMA 结合亲和力。这一改进显著增强探针在肿瘤内的滞留性, 有效提高了肿瘤与肌肉的对比度。

Benesova 等^[19]通过将药效团 Glu-urea-Lys 与螯合剂 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四羧酸 (DOTA) 偶联, 开发了新型 PSMA 靶向配体 PSMA-617, 利用 [^{68}Ga]-PSMA-617 进行 PET/CT 显像在原发性前列腺癌的诊断中展现出优异的诊断性能和检出率。Weinisen 等^[20-21]设计合成了 PSMA 靶向小分子探针 ^{68}Ga -PSMA I&T, 该探针在肝脏和脾脏中的摄取较低, 在检测原发性和转移性尿道周围前列腺癌病变方面显示出更高的灵敏度, 对复发病灶的检出率达到 76.7%。此外, ^{68}Ga -PSMA I&T 具有优异的辐射计量学特性, 在患者体内未观察到急性或亚急性不良反应, 为复发性前列腺癌的诊断提供了新技术^[22-23]。

Meyer 等^[24]在既往探针结构基础上引入额外的萘基连接子, 制备了新型 PSMA 靶向分子探针 ^{68}Ga -PSMA-TO-1。此探针增强了与血液中白蛋白的结合能力, 延长血液循环时间并提高了肿瘤摄取。利用 ^{68}Ga -PSMA-TO-1 和 ^{68}Ga -PSMA-11 对多处肝转移前列腺癌患者进行 PET/CT 显像检查, 发现 ^{68}Ga -PSMA-TO-1 在检出肝脏转移灶方面更为优异, 但在肾脏、唾液腺和骨髓的辐射吸收剂量较高, 仍需进一步优化。

有学者提出, 增加与 PSMA 结合的药效团数量可以提高探针的亲和力与靶向性^[25]。基于此, Chen 等^[26]以联苯为核心支架, 调整联苯与药物载体或螯合剂 DOTA 之间的连接子, 探索间隔段长度与亲和力以及药代动力学特性间的关系, 最终制备了 7 种新型 PSMA 靶向探针 [^{68}Ga]-PSMA-D1~[^{68}Ga]-PSMA-D7, 并通过体内外实验筛选出探针 [^{68}Ga]-

PSMA-D5。在细胞实验和动物 PET 成像中, [^{68}Ga]-PSMA-D5 表现出显著的 PSMA 阳性细胞和肿瘤的摄取能力, 并提高了肾脏清除速率。初步临床研究中, [^{68}Ga]-PSMA-D5 能有效靶向前列腺癌相关病灶, 表现出良好的背景清除速率和肿瘤/肌肉比。目前正在进行人体头对头比较研究, 以评估其在低 PSA 水平 (<2 ng/mL) 患者中的潜在临床价值。

为了提高肿瘤与肾脏的对比度, 降低膀胱内剂量蓄积, 最大程度减少对泌尿系统的辐射毒性, Duan 等^[27]提出将草酰二氨基丙酸-尿素 (ODAP-urea) 配体中羧酸盐转换成亲水性更强的草酸盐, 以提高其水溶性, 从而加快药物在非靶器官中的清除。据此, 他们设计开发了基于 ODAP-urea 的系列分子探针 [^{68}Ga]-P117~[^{68}Ga]-P144, 以期改善现有药物在唾液腺、肾脏和膀胱中高辐射剂量等问题。临床前研究筛选出探针 [^{68}Ga]-P137 ($K_i=0.13$ nmol/L), 与 [^{68}Ga]-PSMA-617 对比显示靶向特异性更优; 在人体成像研究中, [^{68}Ga]-P137 显示出较低的尿路摄取, 这有利于尿道周围前列腺癌病变的诊断。Hou 等^[28-29]通过引入喹啉基团、苯丙氨酸和癸酸对 Glu-urea-Lys 药效团进行修饰, 制备了 4 种新型 PSMA 靶向 PET 分子探针 [^{68}Ga]-TWS01~[^{68}Ga]-TWS04, 其中 [^{68}Ga]-TWS02 对 PSMA 具有纳摩尔级别结合亲和力 [(7.81 ± 0.62) nmol/L] 和良好的药代动力学特性。该探针能在肾脏中迅速清除, 从而减少泌尿系统的辐射干扰, 最小化辐射毒性。在临床研究中, [^{68}Ga]-TWS02 特异性靶向肿瘤病灶进行成像, 展示了优异的肿瘤/肌肉比, 同时在泌尿系统中积累较少, 从而在检测膀胱和输尿管等泌尿系统周围的转移性病变方面具有优势。

2 ^{18}F 标记 PSMA 靶向 PET 显像探针

^{18}F 可利用回旋加速器大量生产, 半衰期较长 (109.8 min), 便于制备各种 ^{18}F 标记药物, 故 ^{18}F 是临床使用最广泛的正电子核素。Mease 等^[30]设计合成了第一代 ^{18}F 标记脲基类 PSMA 靶向分子探针 [^{18}F]-DCFBC, 在 PSMA 阳性荷瘤鼠体内最大肿瘤摄取值可达到 $(8.16\pm 2.55)\%$ ID/g。前列腺癌转移患者体内成像显示, 虽然 [^{18}F]-DCFBC 可以检测出多处骨转移病灶, 但患者血液中放射性活度较高, 影响了与大血管接近的盆腔淋巴结等转移病灶检测^[31-32]。为改进这一不足, 研究者设计了第二代 ^{18}F 标记脲基类小分子探针 [^{18}F]-DCFPyL, 增强了探针与 PSMA 的结合亲和力, $K_i=(1.1\pm 0.1)$ nmol/L, 可在病灶处实现高度

累积(SUV_{max}>100),并加快了非靶器官中的清除,因此该探针有望成为针对转移性前列腺癌的PET显像药物^[33-34]。目前^[18F]DCFPyL已于2021年5月获得美国食品药品监督管理局批准,并以商品名PYLARIFY上市。Cardinale等^[35]基于PSMA-11和PSMA-617结构设计合成了探针^{18F}-PSMA-1007,在PSMA阳性肿瘤细胞中内化率高达(67±13)%,在LNCaP荷瘤鼠体内成像中,除肾脏外的非靶器官摄取随时间递减,有效提高了肿瘤/肌肉比。此外,仅有少量^{18F}-PSMA-1007通过泌尿系统排出,在膀胱中的浓度相对较低,有利于前列腺区病灶的检出,并且对PSA≤0.5 ng/mL以及生化复发的前列腺癌患者检出率较高^[36-37]。

^{18F}-AIF标记条件温和,且能有效克服^{68Ga}标记探针活度相对较低的问题。基于此,研究者们利用^{18F}-AIF标记PSMA靶向配体,并进行了系列体内外生物学评价等相关研究。Zha等^[38]通过^{18F}-AIF标记方法成功制备了探针^[18F]AIF-P16-093,在PSMA高表达的PIP-PC3荷瘤鼠中显示出较高的肿瘤摄取。在临床研究中,^[18F]AIF-P16-093在肝脏中摄取较低且能够快速清除,注射10 min后即可检测到肿瘤病灶,并且PSMA阳性肿瘤的检出率极高^[39-40]。Wu等^[41]设计开发了Al^{18F}标记探针Al^{18F}-PSMA-Q,通过引入喹啉环优化了功能结构,从而提高了探针的亲水性、肿瘤靶向性和非靶器官清除速率,这使得Al^{18F}-PSMA-Q能有效区分22Rv1肿瘤和PC-3肿瘤。由于探针亲水性强,仅在PSMA生理性表达的肾脏中高积累,并随着时间的推移逐渐降低。在对20例前列腺癌患者的临床研究中,利用Al^{18F}-PSMA-Q共检出26个肿瘤病灶,这些病灶与正常组织间显示出良好的对比度。

3 ^{99mTc}标记PSMA靶向SPECT显像探针

^{99mTc}因其较纯的低能射线(140 keV)、适宜的半衰期(6.02 h)和价廉易得等优点,成为目前核医学中最常用的单光子放射性核素。^[99mTc]-MDP是早期研发的一种骨扫描示踪剂,具有骨摄取迅速和血液清除快等特性,可用于检测骨转移去势抵抗性前列腺癌^[42]。Reinfelder等^[43]首次使用^{99mTc}标记PSMA抑制剂MIP-1404对60例生化复发性前列腺癌患者进行检测,发现42例患者阳性病变,其中20例提示有淋巴结转移病变,14例前列腺区域有病理摄取,提示有局部复发,另外19例患者在骨骼(18例)或肺部(1例)出现摄取。研究表明,^{99mTc}-MIP-1404的检测

能力与PSA水平呈正相关,在检测局部复发或转移性前列腺癌方面具有巨大的潜力。

Bezverkhniaia等^[44]开发了一种高亲和力的PSMA靶向放射性探针^[99mTc]Tc-BQ0413,能够特异性结合PSMA高表达细胞[K_D=(33±15)pmol/L]。在PSMA阳性PIP-PC3荷瘤鼠中探针摄取[(38±6)%IA/g]显著高于PSMA阴性PC-3[(3±2)%IA/g]和SKOV-3[(0.9±0.3)%IA/g]荷瘤鼠,表明^[99mTc]Tc-BQ0413能够高度选择性地靶向PSMA过表达肿瘤。

4 ^{177Lu}标记PSMA靶向治疗探针

^{177Lu}是一种具有中等能量的β粒子发射体,半衰期6.65 d,体内射程范围平均0.67 mm,能有效渗透至病灶,满足治疗所需的少量、少次给药原则,因此备受青睐。目前较为成熟的^{177Lu}标记PSMA靶向治疗探针有^{177Lu}-PSMA-617和^{177Lu}-PSMA I&T。Schuchardt等^[45]曾报道一项纳入138例进展期转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)患者的临床研究,旨在评估^{177Lu}-PSMA-617和^{177Lu}-PSMA I&T在mCRPC患者中的安全性、药效动力学和辐射剂量学。结果显示,^{177Lu}-PSMA-617在所有正常器官和肿瘤病灶中的滞留时间更长,而^{177Lu}-PSMA I&T的初始肿瘤吸收速度较快,但两者肿瘤摄取总剂量相近,均表现出良好的安全性。

Zha等^[46]成功将PSMA靶向显像探针^[68Ga]Ga-P16-093转化为治疗探针^[177Lu]Lu-P16-093,进而使用2,2'-(4,10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,7-二基)双5-氨基-S-氧代戊酸[DOTA(GA)₂]取代N,N'-双[2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺-N,N'-二乙酸基团(HBED-CC),开发了新型PSMA靶向治疗探针^[177Lu]Lu-P17-087和^[177Lu]Lu-P17-088。新探针显示出与^[177Lu]Lu-PSMA-617相当的PSMA结合亲和力(IC₅₀=10~30 nmol/L),但在肿瘤摄取和滞留时间上表现更优。相比^[177Lu]Lu-PSMA-617,新探针在肿瘤部位的放射性剂量至少增加3倍,但其对正常器官的影响还需进行详细研究以确定安全性。

埃文思蓝作为一种白蛋白结合剂,已被广泛用于改善放射性配体的药代动力学特性和肿瘤靶向特异性。Wen等^[47]设计合成了一种埃文思蓝修饰的放射性治疗探针^[177Lu]Lu-LNC1003,旨在最大限度地提高肿瘤的吸收剂量,使PSMA中等表达的肿瘤也能得到治疗。临床前研究显示,^[177Lu]Lu-LNC1003对PSMA中等表达22Rv1细胞有较好的结

合能力($IC_{50}=10.77$ nmol/L),在22Rv1荷瘤鼠体内的肿瘤摄取和滞留能力显著高于 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 和 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-EB-PSMA-617}$,单次给予18.5 MBq的 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-LNC1003}$ 可显著抑制22Rv1肿瘤生长,而相同情况下 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 未展现相应的抗肿瘤效果。目前, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-LNC1003}$ 已进入I期临床实验,旨在评估其在mCRPC患者治疗中的最大耐受剂量、安全性和治疗效果。

5 ^{225}Ac 标记PSMA靶向治疗探针

虽然对 ^{177}Lu 标记PSMA靶向探针的疗效及安全性已开展了大量的临床试验,但仍有约30%的患者会产生耐受或治疗后病情仍持续进展。因此,对于难治性、 ^{177}Lu 标记探针耐受或治疗无效的晚期前列腺癌患者, ^{225}Ac 标记PSMA靶向治疗探针是一种新的选择。 ^{225}Ac 发射 α 射线,射线能量高于 β 粒子,射程为50~80 μm ,对肿瘤细胞的杀伤作用更强,而对正常细胞毒副作用更低,因此在诱发细胞核中DNA双螺旋链断裂和细胞杀伤方面具有更大潜力^[48]。Reissig等^[49]研究发现萘基可增强配体与白蛋白的结合,从而延长放射性探针的循环半衰期。Busslinger等^[50]采用类似的策略,开发了新型 ^{225}Ac 标记PSMA靶向治疗探针 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-SibuDAB}$,其放射性标记产率和药代动力学特性与 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-617}$ 相似,但 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-SibuDAB}$ 在48 h内的肿瘤摄取量比 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-617}$ 增加了1倍 $[(64\pm 11)\%IA/g$ vs. $(31\pm 3)\%IA/g]$,从而提高了治疗效果。

6 总结与展望

文章介绍了近年来用于前列腺癌显像和治疗的PSMA靶向放射性小分子探针的研究现状和进展。PSMA靶向核素成像因其高灵敏度和特异度,在前列腺癌的诊断和分期中展现了显著优势,为前列腺癌早期诊断、转移和复发病灶检测以及疗效监测发挥了积极作用;基于 α/β 射线的PSMA靶向放射性核素治疗为前列腺癌晚期患者提供了一种高度可行的替代疗法。但值得注意的是,现有的PSMA靶向放射性分子探针仍存在不足,难以真正实现临床转化,尚需设计开发更多特异性强、活性好、不良反应小的分子探针,并辅以多中心、长期、大样本临床数据作为疗效和预后评估的基础。预期在不久的将来,越来越多的PSMA靶向放射性显像和治疗药物被研发,并完成临床转化走向市场,为前列腺癌患者的诊疗带来新希望。

利益冲突声明:

所有作者均声明没有利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no competing interests.

作者贡献声明:

谢俊:文章整体构思与设计,主导资料收集与分析,撰写综述初稿,按照修改意见进行核修。周雨萱,蔡舒玥,彭莹:参与资料分析、收集论述数据,参与校稿。邱玲:参与手稿修订,对文章的知识性内容作批评性审阅。林建国:负责文章构思与设计,参与手稿修订,提供资金支持并承担了监督工作。

Author's Contributions:

XIE Quan: Conceptualization, investigation, writing-original draft, review & editing. ZHOU Yuxuan, CAI Shuyue, PENG Ying: Investigation, proofreading. QIU Ling: Writing-review & editing, conceptualization. LIN Jianguo: Conceptualization, writing-review & editing, resources, supervision.

[参考文献]

- [1] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K E, et al. Prostate cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(9): 1-27
- [2] MILLER D R, INGERSOLL M A, TEPLY B A, et al. Targeting treatment options for castration-resistant prostate cancer[J]. Am J Clin Exp Urol, 2021, 9(1): 101-120
- [3] CHEN S, ZHU G, YANG Y, et al. Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression[J]. Nat Cell Biol, 2021, 23(1): 87-98
- [4] 罗后宙,陈国强. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值预测前列腺癌去势治疗后的病情进展[J].南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(9): 1265-1270
- [5] LUO H Z, CHEN G Q. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio of peripheral blood predict progressiveness after androgen deprivation therapy in prostate cancer[J]. Journal of Nanjing Medical University (Nature Sciences), 2022, 42(9): 1265-1270
- [6] HE Y, XU W, XIAO Y T, et al. Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 198
- [7] CORPETTI M, MÜLLER C, BELTRAN H, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted therapies for prostate cancer: towards improving therapeutic outcomes[J]. Eur Urol, 2023, 85(3): 193-204
- [8] SALLAM M, NGUYEN N T, SAINSBURY F, et al. PSMA-targeted radiotheranostics in modern nuclear medicine: then, now, and what of the future? [J]. Theranostics, 2024, 14(8): 3043-3079
- [9] WANG F, LI Z, FENG X, et al. Advances in PSMA-targeted

- therapy for prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(1): 11-26
- [9] FAROLFI A, CALDERONI L, MATTANA F, et al. Current and emerging clinical applications of PSMA PET diagnostic imaging for prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(5): 596-604
- [10] MOUL J W, SHORE N D, PIENTA K J, et al. Application of next - generation imaging in biochemically recurrent prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2024, 27(2): 202-211
- [11] 许馨晨, 顾莹莹, 唐立钧. 影像组学在前列腺癌中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(7): 1010-1017
- XU C X, GU Y Y, TANG L J. Advances of radiomics in prostate cancer[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Nature Sciences)*, 2024, 44(7): 1010-1017
- [12] JIAO J, ZHANG J, WEN W, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted surgery in prostate cancer: accurate identification, real-time diagnosis, and precise resection[J]. *Theranostics*, 2024, 14(7): 2736-2756
- [13] ELLS Z, GROGAN T R, CZERNIN J, et al. Dosimetry of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-targeted radiopharmaceutical therapies in patients with prostate cancer: a comparative systematic review and metaanalysis[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(8): 1264-1271
- [14] SONG H, LEONIO M I, FERRI V, et al. Same-day post-therapy imaging with a new generation whole-body digital SPECT/CT in assessing treatment response to [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(9): 2784-2793
- [15] CUI X Y, LI Z, KONG Z, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy [J]. *Nature*, 2024, 630(8015): 206-213
- [16] JIA A Y, KIESS A P, LI Q, et al. Radiotheranostics in advanced prostate cancer: current and future directions [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2024, 27(1): 11-21
- [17] EDER M, SCHÄFER M, BAUDER-WÜST U, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging [J]. *Bioconj Chem*, 2012, 23(4): 688-697
- [18] SCHÄFER M, BAUDER-WÜST U, LEOTTA K, et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for ⁶⁸Ga-PET imaging of prostate cancer[J]. *EJNMMI Res*, 2012, 2(1): 23
- [19] BENEŠOVÁ M, SCHÄFER M, BAUDER-WÜST U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6): 914-920
- [20] WEINEISEN M, SIMECEK J, SCHOTTELIUS M, et al. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. *EJNMMI Res*, 2014, 4(1): 63
- [21] WEINEISEN M, SCHOTTELIUS M, SIMECEK J, et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8): 1169-1176
- [22] CYTAWA W, SEITZ A K, KIRCHER S, et al. ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(1): 168-177
- [23] EMMETT L, PAPA N, BUTEAU J, et al. The primary score: using intraprostatic ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT patterns to optimize prostate cancer diagnosis[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(11): 1644-1650
- [24] MEYER C, PRASAD V, STUPARU A, et al. Comparison of PSMA-TO-1 and PSMA-617 labeled with gallium-68, lutetium-177 and actinium-225 [J]. *EJNMMI Res*, 2022, 12(1): 65
- [25] LUNDMARK F, OLANDERS G, RINNE S S, et al. Design, synthesis, and evaluation of linker-optimised PSMA-targeting radioligands [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1098
- [26] CHEN Y, ZHAN X, NI M, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and first-in-human PET study of [⁶⁸Ga]-labeled biphenyl - containing PSMA tracers [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(18): 13332-13345
- [27] DUAN X, CAO Z, ZHU H, et al. ⁶⁸Ga-labeled ODAP-urea-based PSMA agents in prostate cancer: first-in-human imaging of an optimized agent [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(3): 1030-1040
- [28] HOU H, PAN Y, WANG Y, et al. Development and first-in-human study of PSMA - targeted PET tracers with improved pharmacokinetic properties [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(9): 2819-2832
- [29] HOU H, LIN Y, PAN Y, et al. Synthesis and preclinical evaluation of ⁶⁸Ga-labeled PSMA tracers with improved pharmacological properties [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 274: 116545
- [30] MEASE R C, DUSICH C L, FOSS C A, et al. N-[N-[(S)-1, 3-dicarboxypropyl] carbamoyl]-4-[¹⁸F]fluorobenzyl-L-cysteine, [¹⁸F]DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3036-3043
- [31] CHO S Y, GAGE K L, MRASE R C, et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ¹⁸F-DCFBC, a low - molecular - weight inhibitor of prostate - specific

- membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(12): 1883–1891
- [32] HARMON S A, BERGVALL E, MENA E, et al. A prospective comparison of ¹⁸F-sodium fluoride PET/CT and PSMA-targeted ¹⁸F-DCFBC PET/CT in metastatic prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(11): 1665–1671
- [33] OPREA-LAGER D E, GONTIER E, GARCÍA-CAÑAM-AQUE L, et al. [¹⁸F]DCFPyL PET/CT versus [¹⁸F]fluoromethylcholine PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer (PYTHON): a prospective, open label, crossover, comparative study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(11): 3439–3451
- [34] LI Y, WANG S, ZHAO S, et al. Initial [¹⁸F]DCFPyL PET/CT in treatment-naïve prostate cancer: correlation with post-ADT PSA outcomes and recurrence[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(8): 2458–2466
- [35] CARDINALE J, SCHAFFER M, BENESOVA M, et al. Preclinical evaluation of ¹⁸F-PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(3): 425–431
- [36] MOOKERJI N, PFANNER T, HUI A, et al. Fluorine-18 prostate-specific membrane antigen-1007 PET/CT vs multiparametric MRI for locoregional staging of prostate cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(8): 1097–1103
- [37] LI T, XU M, YANG S, et al. Development and validation of [¹⁸F]-PSMA-1007 PET-based radiomics model to predict biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(9): 2806–2818
- [38] ZHA Z, CHOI S R, PLOESSL K, et al. Radiolabeling optimization and preclinical evaluation of the new PSMA imaging agent [¹⁸F]AIF-P16-093[J]. *Bioconjug Chem*, 2021, 32(5): 1017–1026
- [39] ZHAO R, KE M, LV J, et al. First-in-human study of PSMA-targeting agent, [¹⁸F]AIF-P16-093: dosimetry and initial evaluation in prostate cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(6): 1753–1762
- [40] ZHAO R, XIA Z, KE M, et al. Determining the optimal pharmacokinetic modelling and simplified quantification method of [¹⁸F]AIF-P16-093 for patients with primary prostate cancer (PPCa) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(7): 2124–2133
- [41] WU Y, ZHANG X, ZHOU H, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and first-in-human study of Al¹⁸F-PSMA-Q for prostate cancer imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2774–2785
- [42] HE J, ZHONG Y P, ZHANG S. Technetium-99m-methylene diphosphonate single photon emission computed tomography/computed tomography combined with prostate-specific antigen/free prostate-specific antigen ratio for bone metastasis of prostate cancer[J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(20): 4082–4090
- [43] REINFELDER J, KUWERT T, BECK M, et al. First experience with SPECT/CT using a ^{99m}Tc-labeled inhibitor for prostate-specific membrane antigen in patients with biochemical recurrence of prostate cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): 26–33
- [44] BEZVERKHNIAYA E, KANELLOPOULOS P, ABOUZAYED A, et al. Preclinical evaluation of a novel high-affinity radioligand [^{99m}Tc]Tc-BQ0413 targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17391
- [45] SCHUCHARDT C, ZHANG J, KULLKARNI H R, et al. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy using ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷Lu-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
- [46] ZHA Z, CHOI S R, LI L, et al. New PSMA-targeting ligands: transformation from diagnosis (Ga-68) to radionuclide therapy (Lu-177) [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(19): 13001–13012
- [47] WEN X, XU P, ZENG X, et al. Development of [¹⁷⁷Lu]Lu-LNC1003 for radioligand therapy of prostate cancer with a moderate level of PSMA expression[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(9): 2846–2860
- [48] BIDKAR A P, ZEREFA L, YADAV S, et al. Actinium-225 targeted alpha particle therapy for prostate cancer [J]. *Theranostics*, 2024, 14(7): 2969–2992
- [49] REISSIG F, ZARSCHLER K, NOVY Z, et al. Modulating the pharmacokinetic profile of actinium-225-labeled macropa-derived radioconjugates by dual targeting of PSMA and albumin[J]. *Theranostics*, 2022, 12(17): 7203–7215
- [50] BUSSLINGER S D, TSCHAN V J, RICHARD O K, et al. [²²⁵Ac]Ac-SibuDAB for targeted alpha therapy of prostate cancer: preclinical evaluation and comparison with [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617[J]. *Cancers*, 2022, 14(22): 5651

[收稿日期] 2024-08-26

(本文编辑:唐震)