专家论坛

前列腺癌靶向放射性核素显像剂的研究进展

谢　强
中国科学技术大学附属第一医院 核医学科（合肥230001）

【摘　要】近年来，前列腺癌（prostate cancer，PCa）发病率逐渐上升，正电子发射断层显像（PET）、单光子发射计算机断层显像（SPECT）技术迅速普及，PCa诊断用放射性药物的研究与开发得到了飞速的发展。新型PCa诊断用放射性药物的开发以靶向标记前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigens，PSMA）的药物为主要方向，包括特异性抗体和小分子量抑制剂等。同时也对前列腺癌相关的其他靶点进行了积极地探索，在临床实践中取得了不错的进展。本文就近年来针对前列腺癌特异性分子靶点放射性显像剂的研究进展做一评述。

【关键词】前列腺癌；正电子发射断层显像；单光子发射计算机断层显像；前列腺特异性膜抗原
【中图分类号】R445.5　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.005

Research progress of targeted radionuclide imaging agents for prostate cancer

XIE Qiang
Department of Nuclear Medicine，The First Affiliated Hospital　University of Science and Technology of China，Hefei 230001，China

【**Abstract**】In recent years，the incidence of prostate cancer（PCa）has gradually increased，positron emission tomography（PET）and single photon emission computed tomography（SPECT）technology have been rapidly popularized，the research and development of radiopharmaceuticals for PCa diagnosis has been developed rapidly. The development of novel radiopharmaceuticals for diagnosing prostate cancer（PCa）primarily focuses on targeting prostate-specific membrane antigens（PSMA）through drug labeling，including specific antibodies and small molecule inhibitors. At the same time，other targets related to prostate cancer have been actively explored，and good progress has been made in clinical practice. This article reviewed the recent development of radiopharmaceuticals for the diagnosis of specific molecular targets of prostate cancer.

【**Key words**】Prostate cancer，PET，SPECT，PSMA



专家简介：谢强，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）核医学科（含PET-CT）科副主任，药学博士后，硕士生导师。中华医学会核医学分会青年学组委员，中华医学会核医学分会放射性药物学组委员，中国核学会放射性药物分会常务理事，安徽省核医学质量控制中心专家委员会副主任委员，安徽省医学会核医学分会常务委员。主持国家自然科学基金面上项目、中国脑计划合肥中心项目子课题、安徽省自然科学基金面上项目、安徽省重点研究与开发项目、中国国家博士后基金面上项目、中央高校科研基金培育项目、安徽省博士后科研基金A类资助项目各1项。以第一作者/通讯作者发表SCI论文20余篇，担任Alzheimers & Dementia Journal of Medicinal chemistry *Jounal of Orgnic Chemistry*等10余种SCI杂志审稿人。

前列腺癌目前已成为影响全球男性健康的最常见恶性肿瘤之一，发病率仅次于肺癌，是男性癌症相关死亡的主要原因[1]。前列腺癌的具体发病原因尚不完全清楚，但某些风险因素可能与其发生相关。这些风险因素包括年龄（前列腺癌多见于50岁以上的男性）、家族史、种族（非洲裔男性患病率较高）、高脂饮食、缺乏运动等[2-3]。

前列腺癌诊断的金标准是穿刺活检，其他常见诊断方法主要包括数字直肠检查（DRE）、血清前列腺特异抗原（PSA）检查、超声检查、计算机断层成像（CT）、核磁共振成像（MRI）、正电子发射断层显像（PET）、单光子发射计算机断层显像（SPECT）等。其中PET和SPECT是医学影像学中常用的两种分子影像学断层显像技术，PET和SPECT扫描可以提供关于生物体代谢活动和器官功能的信息，常用于癌症、心脏疾病和神经系统疾病等的诊断和治疗监测。PET/CT、SPECT/CT和PET/MRI等融合成像技术既可获取全身范围的分子、代谢信息进行功能诊断，又可通过结构定位获得解剖信息，把人体各器官的生理代谢情况同解剖结构相结合，从而能够显著提高诊断效能，并为疾病的进一步精准治疗提供有力的帮助。

PET和SPECT显像的关键是放射性显像剂[4]，可以根据针对的靶标不同获得针对性不同的体内生物分布、代谢活性、受体结合等方面的信息，帮助医生更准确的诊断疾病。最近二十年放射性显像剂飞速发展，靶向前列腺癌的显像剂也越来越多（见表1）。本文根据不同的靶点，对前列腺癌靶向放射性核素显像剂研究进展做一述评。

基金项目：安徽省重点研究与开发计划项目（2022e07020004）
通信作者：谢　强，E-mail：xieqiang1980@ustc.edu.cn
引用本文：谢强. 前列腺癌靶向放射性核素显像剂的研究进展[J]. 西南医科大学学报，2024，47(2)：117-122，135. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.005

表1 前列腺癌靶向放射性核素显像剂
Table 1 Prostate Cancer Targeted Radiopharmaceutical Imaging Agents

前列腺癌显像靶点	显像剂成像原理	主要显像剂
脂质代谢	由于前列腺癌细胞增殖,优先摄取用于细胞膜合成及转换	^{11}C/^{18}F-胆碱、^{11}C-乙酸盐
氨基酸转运体	与前列腺癌细胞膜表面高表达的氨基酸转运体结合	^{18}F-FACBC
前列腺特异性膜抗原(PSMA)	与前列腺癌细胞过度表达的PSMA结合	ProstaScint、^{111}In/^{99m}Tc/^{89}Zr- J591、^{89}Zr-Df-IAB2M、^{68}Ga-PSMA-11、^{68}Ga-PSMA-617、^{68}Ga-PSMA-I&T、^{18}F-DCFBC、^{18}F-DCFPyL、^{18}F-PSMA-1007、Al^{18}F-PSMA-BCH、^{99m}Tc-MIP-1404、^{89}Zr-PSMA-Df、^{44}Sc-B28110
雄激素受体(AR)	与前列腺癌细胞表达的AR结合	^{18}F-FDHT
胃泌素释放肽受体(GRPR)	与GRPR直接拮抗结合,GRPR在前列腺癌细胞中过表达	^{68}Ga-RM26、^{68}Ga/^{111}In-NOTA-DUPA-RM26、^{68}Ga-NeoBOMB1

1 前列腺癌靶向放射性核素显像剂

1.1 靶向脂质代谢(胆碱、乙酸盐)显像剂

靶向脂质代谢的放射性显像剂有^{11}C/^{18}F-胆碱和^{11}C-乙酸盐等。胆碱是参与细胞膜合成的重要成分,因前列腺癌细胞膜合成速度加快,胆碱消耗增加,而^{11}C/^{18}F-胆碱与胆碱的生物学特性类似,在人体内生物学特性较好,所以可通过^{11}C/^{18}F-胆碱放射性显像剂在癌细胞内的代谢来检测前列腺癌细胞。姜梅等对近40例前列腺癌患者进行双探针显像,研究结果表明^{18}F-FDG与^{11}C-胆碱PET-CT对受检癌患者诊断的灵敏度65.8%/71.1%、特异度60%/88.0%、阳性预测值71.4%/90%、阴性预测值53.6%/66.7%。^{11}C-胆碱在灵敏性、特异性、阳性或者阴性预测方面全部优于^{18}F-FDG[5]。^{11}C/^{18}F-胆碱PET在血清PSA水平低于1.5~1 ng/ml的患者中灵敏度较低[6],此时对前列腺癌诊断和分期中的作用有限,其主要用途是对高危前列腺癌患者进行初始分期以及在PCa生化复发(biochemical recurrence,BCR)中进行再分期。SOPEÑA SUTIL等回顾性研究发现,78例高危PCa患者行^{18}F-胆碱PET/CT显像后,其总体初始分期的灵敏度和特异度分别为92.9%和83.3%,淋巴结分期的灵敏度和特异度分别为96.3%和80%,接近一半的的患者因显像结果而改变了治疗策略[7]。EVANGELISTA等荟萃分析了胆碱PET在PCa复发患者再分期中的作用,在纳入的1 555例患者中,胆碱PET对前列腺窝复发的合并敏感度为75.4%(95% CI:66.9%~82.6%),合并特异度为82%(95% CI:68.6%~91.4%);对淋巴结转移的合并敏感度为100%(95% CI:90.5%~100%),合并特异度为81.8%(95% CI:48.2%~97.7%),表明胆碱PET对PCa术后复发患者的局部区域和远处转移具有较高的灵敏度和特异度[8]。美国食品药品监督管理局(FDA)于2012年批准11C-胆碱注射液的生产并用于复发性前列腺癌的检测。前列腺癌对^{11}C-乙酸盐的摄取是脂肪酸合成的一种影像学标志物,前列腺癌病灶的摄取高于正常前列腺或良性增生。^{11}C-乙酸盐在PCa中的总体诊断效用与胆碱PET相当[9]。然而,与胆碱相比,^{11}C-乙酸盐的摄取似乎与肿瘤增殖、侵袭性和缺氧的存在有更强的相关性[10-12]。

1.2 靶向氨基酸转运体显像剂

反式-1-氨基酸-3-^{18}F-氟环丁烷羧酸(^{18}F-FACBC)是^{18}F标记的靶向氨基酸转运体PET探针,其较少通过泌尿系统排泄,因此是前列腺癌很好的PET探针之一。ZANONI等比较了^{18}F-FACBC与^{11}C-胆碱PET/CT对PCa原发分期的诊断效能。^{11}C-胆碱的灵敏度、特异度和准确度分别为50%、70%和65%,^{18}F-FACBC的灵敏度、特异度和准确度分别为50%、81%和74%[13]。LAUDICELLA等荟萃分析了多项研究得出,^{18}F-FACBC-PET/CT评估PCa的总敏感性和特异性分别为86.3%和75.9%,且考虑在评价复发性前列腺癌方面效果更好[14]。^{18}F-FACBC于2016年被FDA批准用于检测疑似复发性PCa。

1.3 靶向前列腺特异性膜抗原核素显像剂

靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)是一种具有谷氨酸羧肽酶和叶酸水解酶活性的2型跨膜糖蛋白[15-17],在几乎所有前列腺癌的细胞膜中高度表达,前列腺肿瘤细胞中的PSMA酶活性大约比正常前列腺细胞高7倍,比良性前列腺增生细胞高17倍[18-19],并且与Gleason评分、分期和肿瘤分级相关。因此PSMA是适用于前列腺癌诊断的关键靶点。目前主要有两类放射性显像剂靶向PSMA,第一类是基于PSMA的大分子蛋白结构开发的各种特异性单克隆抗体,然而,血液清除缓慢和非特异性蓄积使其临床应用受到限制[20]。第二类是利用PSMA酶活性开发的小分子PSMA抑制剂,其在前列腺癌显像方面拥有巨大的潜力[21]。

1.3.1 抗PSMA单克隆抗体显像剂

第一个FDA批准上市的商业化抗PSMA抗体前列腺癌放射性显像剂是喷地肽钢^{111}In-卡罗单抗(^{111}In-capromab pendetide,ProstaScint)。它是将^{111}In标记于7E11抗体上,通过抗体与PSMA的细胞内结构特异性

结合，但是由于7E11抗体不易通过细胞膜，而细胞死亡分解破裂后结合位点会直接暴露出来，所以ProstaScint主要识别前列腺癌的坏死部分[22]，应用于SPECT显像评估转移风险高或临床高度怀疑复发的患者。ProstaScint由于肿瘤穿透效果差，且血液清除时间长以及在肝、肾和其他非前列腺部位的明显滞留，产生的背景信号往往会掩盖前列腺位置病灶[23]，使其在前列腺癌的诊断中表现不佳。新一代抗体的作用位点位于PSMA的细胞外结构上，不用穿透细胞膜即可用于靶向PSMA显像，其中应用最广泛的是J591。J591抗体已被成功标记^{111}In、^{99m}Tc和^{89}Zr等核素后用于临床显像[24-27]。尽管J591的检出率有所提高，但非靶器官（如肝、肾和脾）也观察到类似于ProstaScint的摄取，抗体固有的药代动力学欠佳，包括肿瘤穿透性差和正常组织清除缓慢[28]，使其总会产生显著的背景信号。研究人员为了进一步提高诊断效能，通过缩小J591抗体尺寸获得了迷你抗体片段IAB2M，并标记^{89}Zr后用于PET显像[29]，在首例人体显像中显影良好，目前正在扩大研究中。

1.3.2 小分子PSMA抑制剂显像剂

小分子PSMA抑制剂是根据PSMA特有的酶活性开发出来的。与抗体相比较，小分子抑制剂的优势是表现出良好的药代动力学特性（如生物利用度、生物半衰期等），还可能穿透血脑屏障，而且通常易于大规模制备。PSMA的主要酶活性是叶酸水解酶活性和代谢脑神经递质n-乙酰天冬氨酸谷氨酸（N-acetyl aspartyl glutamate，NAAG），即NAALADase [30-31]。在这两种情况下，酶的作用是从底物分子中释放末端谷氨酸残基。底物NAAG，在酶的胞外部分与PSMA结合成为包含两个锌阳离子的NAAG结合袋，这个结合袋也是PSMA抑制剂的结合位点[22]。目前PSMA抑制剂主要以含尿素基团的小分子物质为主[18]。已经实现了多种放射性核素对小分子PSMA抑制剂的标记。

^{68}Ga半衰期是68 min，可以通过锗镓发生器淋洗获得，^{68}Ga标小分子PSMA抑制剂在临床上广泛应用。EDER等在2012年基于PSMA活性基团（glu-urea-lys）设计合成了^{68}Ga标小分子PSMA抑制剂^{68}Ga-PSMA-11[32]。通过引入HBED-CC基团增强了PSMA活性基团与^{68}Ga之间的亲脂性，HBED-CC复合物表现出血液与器官清除快、肝脏低摄取、肿瘤和肾脏特异性高摄取等特点[21,33]。^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT能够准确定位并帮助确定原发性前列腺癌的范围[34]。在生化复发性前列腺癌的成像中，黄等荟萃分析了8 409例患者的^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT和^{68}Ga-PSMA-11 PET/MRI检查，检出率分别为0.70（95% CI：0.65～0.75）和0.71（95% CI:0.67～0.75），显示了^{68}Ga-PSMA-11 PET对生化复发前列腺癌具有良好的诊断效能[35]。当使用^{68}Ga-PSMA-11 PET检测前列腺癌病灶时，对盆腔淋巴结转移的阳性预测值始终大于0.8和0.75[36-37]。一项单中心前瞻性研究显示，^{68}Ga-PSMA-11 PET对PCa患者的分期和治疗具有重要意义[38]。^{68}Ga-PSMA-11已经被FDA批准上市，其适用于疑似转移的前列腺癌患者的初始诊断和分期，以及前列腺切除术或放疗后疑似生化复发的患者的影像学检查。PSMA-617是另一种通过共轭DOTA螯合物连接放射性核素的PSMA抑制剂配体。采用^{68}Ga标记PSMA-617可以进行PET显像，^{177}Lu/^{225}Ac标记可以进行核素治疗。然而，由于^{68}Ga-PSMA-617快速排泄（主要通过肾脏），它会干扰原发性和尿道周围PCa病变的诊断。因此，该示踪剂主要用于评估转移性PCa[39]。^{68}Ga-PSMA-I&T是以DATAGA为螯合基团连接放射性核素的靶向PSMA显像剂，其在肝脏和脾脏的背景摄取较低，因此，与^{68}Ga-PSMA-617相比，^{68}Ga-PSMA-I&T对原发性和转移性尿道旁前列腺癌的检出具有更高的灵敏度，尤其对高级别前列腺癌（GS≥8，PSA＞10 ng/mL）[40-41]。^{68}Ga-PSMA-11以及^{68}Ga-PSMA-617的标记过程都是需要加热且保持酸性环境，Young等引入了新的螯合剂THP，合成THP-PSMA配体，在室温下5 min即可完成^{68}Ga标记。^{68}Ga-THP-PSMA的体外稳定性良好，与表达PSMA的细胞特异性结合。体内PET显像除了脾脏摄取减低以外，在肿瘤摄取、生物分布和药代动力学方面与^{68}Ga-PSMA-11无明显差异[42]。^{68}Ga-THP-PSMA在放射标记方面的优势让其具有一定的前景。

相对于^{68}Ga的局限性，^{18}F具有一定的优势，包括产量大、物理半衰期（109.8 min）更长、可延迟成像、理论上更好的空间分辨率等[43-45]。2008年，MEASE等开发了^{18}F标记的PSMA抑制剂^{18}F-DCFBC，在PSMA阳性小鼠显像中可以定位肿瘤[46]。之后针对5例有影像学证据的转移性前列腺癌患者进行了^{18}F-DCFBC的初步临床实验和辐射剂量学研究。研究显示^{18}F-DCFBC的清除主要通过尿液排泄，并可定位PET研究中5例患者的32个阳性位点[47]。又在接受确定性手术的男性中，研究了^{18}F-DCFBC对原发性前列腺癌的检测能力，并与盆腔MR成像进行了相关性研究[48]。^{18}F-DCFBC对前列腺原发癌的检出率低于多参数MRI，然而，随着肿瘤级别的升高，敏感性增加。为了克服^{18}F-DCFBC由于高血浆蛋白结合而导致的高血池活性和低清除率等的局限性，CHEN等在2011年合成了^{18}F-DCFPyL[49]。^{18}F-DCFPyL在PSMA表达器官、原发肿瘤和转移病灶中蓄积。与^{18}F-DCFBC相比，^{18}F-DCFPyL具有更高的肿瘤/本底比值，这使得小体积原发性前列腺肿瘤更容易被检测到[50]。CARDINALE等在2017年以PSMA-617为母体合成了^{18}F-PSMA-1007。^{18}F-PSMA-1007主要在肝胆汁中排泄，在尿液中排泄最少，有利于膀胱

和输尿管附近病变的高检出率。此外，^{18}F-PSMA-1007在成像质量和灵敏度方面具有优势，使其具有很好的临床应用前景[51-52]。^{18}F-AlF-PSMA-BCH是通过^{18}F-AlF2+复合物对PSMA进行^{18}F标记，生成的^{18}F-AlF-PSMA显像剂，标记条件温和，时间短。^{18}F-AlF-PSMA-BCH具有高度亲水性，在适当的辐射暴露下对前列腺癌显示出良好的成像能力。^{18}F-AlF-PSMA-BCH的摄取依赖于细胞和肿瘤中的PSMA水平。高危前列腺癌（GS ≥ 8）患者的最大标准摄取值（SUV_{max}）明显高于中危前列腺癌患者。与之前对^{68}Ga-PSMA-617的研究结果相似。^{18}F-AlF -PSMA-BCH在注射1 h和2 h后PCa病灶的SUV_{max}和标准摄取值平均值（SUV_{mean}）明显升高[53]。^{18}F-AlF-PSMA-11是以PSMA-11为母体合成的放射性显像剂，与^{68}Ga-PSMA-11相比，其在肾脏中的摄取在1 h和4 h时都大大减少。同时，^{18}F-AlF-PSMA-11在PSMA高表达的肿瘤中摄取良好，并受其自身摩尔活性的影响，摩尔活性越高，摄取效果越好。然而，研究发现，与^{68}Ga-PSMA-11和^{18}F-PSMA-1007相比，^{18}F-AlF-PSMA-11在骨骼中的摄取更高，在PSMA阳性肿瘤中的摄取更低[54-55]。另外还有^{18}F-AlF-P16-093和^{18}F-AlF-PSMA-NF，生物学研究表明，这些放射性示踪剂在肿瘤中均有较高的摄取和滞留。肾脏的低摄取和良好的T/NT比值有利于前列腺肿瘤的显像。因此，这些新型放射显像剂被成功开发，并在前列腺癌成像中显示出理想的药代动力学和优良的PSMA靶向特性，有望用于临床[56-57]。

^{99m}Tc放射性核素药物因其良好的物理性能，在临床核素显像中具有重要的应用价值。MIP-1404和MIP-1405是早期报告的^{99m}Tc标记的靶向PSMA配体[58-60]。在临床前研究中，这些配体对LNCaP的PSMA表现出高亲和力，^{99m}Tc-MIP-1404的Kd值为1.07 ± 0.89 nM，^{99m}Tc-MIP-1405的Kd值为4.35 ± 0.35 nM[58]。生物分布结果表明，在高表达NAALADase和表达PSMA的LNCaP异种移植瘤的肾脏中，显像剂的摄取最多。而NAALADase活性高的脑组织摄取较少，表明^{99m}Tc标记的高电荷PSMA抑制剂不能通过血脑屏障。^{99m}Tc-MIP-1404注射后1 h和4 h肿瘤/肌肉比值最高，分别为57和157。此外，SPECT/CT显像证实了组织分布结果，并且显示了^{99m}Tc-MIP-1404对PSMA表达组织的特异性定位能力。^{99m}Tc-MIP-1404和^{99m}Tc-MIP-1405的I期研究在6名健康男性和6名有放射学证据的转移性前列腺癌患者中进行[60]。在所有患者中，^{99m}Tc-MIP-1404和^{99m}Tc-MIP-1405均快速定位于与影像学证据相关的骨和软组织可疑转移灶；注射后2、4 h，造影剂的对比度较好。^{99m}Tc标记的两种结合物经肾脏迅速从全身清除，其中MIP-1404在膀胱中的活性（7%）低于MIP-1405（26%）。1期研究的结果表明，^{99m}Tc-MIP-1404由于其在膀胱内的活性最小，可能是更适合于盆腔病变的显像剂。^{99m}Tc-MIP-1404的2期多中心研究纳入了105例计划行根治性前列腺切除术的中、高级别前列腺癌患者（NCT01667536），SPECT/CT显像对98例（94%）前列腺癌的检出具有较高的准确率[61]。

配体内化是前列腺癌病变中放射性显像剂积累的重要先决条件。实验数据表明，PSMA配体的内化在24 h内逐渐增加。目前常用的PSMA显像剂放射性半衰期短，需要在注射后3 h内进行PET成像。为了克服这一限制，人们探索合成了一种新的核素显像剂，即^{89}Zr标记的PSMA显像剂^{89}Zr-PSMA-Df。^{89}Zr的较长半衰期（77 h）和较长的配体内化期使其在显像剂注入后数天内可获得图像。与^{68}Ga-PSMA-11相比，^{89}Zr-PSMA-Df显示出更高的肿瘤与背景比，提高了输尿管附近转移淋巴结的检出率。此外，^{89}Zr-PSMA-Df可以检测^{68}Ga-PSMA-11无摄入性病变，从而提高生化复发病变的检出率（57%）[62]。

最近，研究者评估了两种^{44}Sc标记的PSMA配体，B28110（一种新的PSMA抑制剂）和PSMA-617，并比较了它们的生物学特性。理想的生物学特性证实^{44}Sc-PSMA-617适合临床使用。通过比较^{44}Sc-PSMA-617和^{44}Sc-B28110，^{44}Sc-B28110由于在肿瘤中有更高的摄取和更长的滞留时间，可以作为一种更好的PET显像剂用于检测前列腺癌[63-64]。

1.4 其他前列腺癌靶向放射性显像剂

1.4.1 靶向雄激素受体显像剂

^{18}F-16β-氟-5α-双氢睾酮（^{18}F-FDHT）是PET有前景的靶向雄激素受体（AR）探针，其化学性质与二氢睾酮相似，可以用来定量评估雄激素受体水平[65]。在前列腺癌的肿瘤生长过程中雄激素受体至关重要。前列腺癌细胞通常需要睾酮及其衍生物二氢睾酮（DHT）来进行生长，雄激素剥夺治疗（ADT）通过阻断雄激素来干扰肿瘤生长，直到产生抗性的克隆增殖出来。ADT是晚期前列腺癌患者的一线治疗，最终导致去势抵抗性前列腺癌（CRPC）。多数CRPC患者存在AR过表达，表明存在激活AR轴的替代途径。^{18}F-FDHT PET成像可以预测AR的表达水平，从而显示出评估前列腺癌的潜力，此PET显像可以检测AR靶向药物在特定患者中的疗效。JALALI等研究得出^{18}F-FDHT PET可用于监测PCa患者治疗过程中AR表达及AR表达变化。这种方法可能有助于早期发现治疗耐药性，并有助于调整治疗方案以阻止癌症进展。^{18}F-FDHT PET对原发性PC的诊断效能低于^{68}Ga-PSMA PET，但^{68}Ga-PSMA标准摄取值（SUV）与PSMA表达的相关性较^{18}F-FDHT与AR的相关性弱[66]。

1.4.2 靶向胃泌素释放肽受体显像剂

靶向胃泌素释放肽受体（GRPR）是尿素受体G蛋白偶联受体家族的成员，其在早期前列腺癌中高表达，随着PCa的进展而逐渐降低[67]，且在正常和增生性前列腺组织中仅检测到低水平表达[68-69]，RM26是一种肽骨架修饰的乳蛋白类似物，是GRPR的高亲和力拮抗剂。研究证实^{68}Ga-RM26-PET在肿瘤中表现出较高的特异性摄取和较高的肿瘤/本底比值[70-71]，其对于检测前列腺癌原发灶和转移灶具有重要价值。^{68}Ga或者^{111}In标记的NOTA-DUPA-RM26二聚体可用于同时靶向PSMA和GRPR的PET和SPECT显像，以提高PCa的诊断准确性[67,72]。NeoBOMB1是一种新型的DOTA偶联GRPR拮抗剂，具有对GRPR的高亲和力和良好的体内稳定性。^{68}Ga-NeoBOMB1的生物分布研究表明肿瘤摄取高，因此PET-CT扫描可清晰显示肿瘤[73]。

2 小结与启示

放射性诊断药物在前列腺癌诊断中的应用彻底改变了诊断方法，相较于传统影像学方法，提供了更高的敏感性和特异性。靶向PSMA的放射性诊断类药物在精确肿瘤诊断、分期和监测治疗反应方面展现了巨大的前景。其中^{68}Ga-PSMA-11、^{68}Ga-PSMA-617、^{68}Ga-PSMA-I&T、^{18}F-PSMA-1007、^{99m}Tc-MIP-1404等均进行了大量的研究，并且应用于临床PET以及SPECT的显像，展现出良好的显像性能。还有大约10%的PCa病例缺乏PSMA表达，这促进了一些靶向新的靶点的药物被用于PCa的成像，比如^{68}Ga-RM26、^{68}Ga-NeoBOMB1等。此外，异二聚体对PSMA和GRPR的双靶向研究表明，联合不同标志物可提高PCa成像的特异性、敏感性和准确性。

PCa放射性诊断药物未来的发展方向主要针对新型放射性核素的研发、多模态成像技术、个性化放射性诊断等几个方面，开发新型放射性核素，将不同成像技术的优势进行整合，根据患者的具体情况，如前列腺癌的病理类型、分级、临床分期等，制定个性化的放射性诊断方案，进一步提高前列腺癌放射性诊断的准确性和特异性。为前列腺癌的早期诊断、精准治疗和随访提供更好的保障。

3 参考文献

[1] YE JF, LIU WM, YU XY, *et al*. TRAF7-targeted HOXA5 acts as a tumor suppressor in prostate cancer progression and stemness via transcriptionally activating SPRY2 and regulating MEK/ERK signaling[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 378.
[2] RAFIKOVA G, GILYAZOVA I, ENIKEEVA K, *et al*. Prostate cancer: genetics, epigenetics and the need for immunological biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 12797.
[3] VICKERS AJ, ELFIKY A, FREEMAN VL, *et al*. Race, biology, disparities, and prostate cancer[J]. Eur Urol, 2022, 81(5): 463-465.
[4] CRIȘAN G, MOLDOVEAN-CIOROIANU NS, TIMARU DG, *et al*. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT imaging: a literature review over the last decade[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5023.
[5] 姜梅，柴黎明，杨小丰，等. ^{18}F-FDG和^{11}C-Choline PET/CT显像及PSA值对前列腺癌诊断的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志，2017，15(9)：111-114，152.
[6] ZHOU X, JIANG X, LIU LZ, *et al*. Evaluation of ^{18}F-PSMA-1007 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. Transl Oncol, 2022, 15(1): 101292.
[7] SOPEÑA SUTIL R, GÓMEZ GRANDE A, GONZÁLEZ DÍAZ A, *et al*. Role of ^{18}F-choline PET/CT in the initial staging of high risk prostate cancer and comparison with conventional imaging techniques[J]. Arch Esp Urol, 2022, 75(8): 684-692.
[8] EVANGELISTA L, ZATTONI F, GUTTILLA A, *et al*. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(5): 305-314.
[9] 焦举，樊卫. 前列腺癌PET分子影像应用研究进展[J]. 肿瘤影像学，2016，25(2)：99-105.
[10] REGULA N, KOSTARAS V, JOHANSSON S, *et al*. Comparison of ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT with ^{11}C-acetate PET/CT in restaging of prostate cancer relapse[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4993.
[11] YOSHIMOTO M, WAKI A, OBATA A, *et al*. Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate[J]. Nucl Med Biol, 2004, 31(7): 859-865.
[12] REGULA N, HONARVAR H, LUBBERINK M, *et al*. Carbon flux as a measure of prostate cancer aggressiveness: [^{11}C]-acetate PET/CT[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(2): 214-223.
[13] ZANONI L, BIANCHI L, NANNI C, *et al*. [^{18}F]-Fluciclovine PET/CT for preoperative nodal staging in high-risk primary prostate cancer: final results of a prospective trial[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 49(1): 390-409.
[14] LAUDICELLA R, ALBANO D, ALONGI P, *et al*. ^{18}F-facbc in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2019, 11(9): 1348.
[15] 莫奕文，李汝平，樊卫. PSMA分子靶向探针在前列腺癌诊疗中的应用及研究进展[J]. 肿瘤影像学，2023，32(3)：205-212.
[16] CHENG LY, YANG TS, ZHANG J, *et al*. The application of radiolabeled targeted molecular probes for the diagnosis and treatment of prostate cancer[J]. Korean J Radiol, 2023, 24(6): 574-589.
[17] PARSI M, DESAI MH, DESAI D, *et al*. PSMA: a game changer in the diagnosis and treatment of advanced prostate cancer[J]. Med Oncol, 2021, 38(8): 89.
[18] OKARVI SM. Recent developments of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-specific radiopharmaceuticals for precise imaging and therapy of prostate cancer: an overview[J]. Clin Transl Imag, 2019, 7(3): 189-208.
[19] SIVA S, UDOVICICH C, TRAN B, *et al*. Expanding the role of small-molecule PSMA ligands beyond PET staging of prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(2): 107-118.
[20] TATEISHI U. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(4): 349-356.
[21] PASTORINO S, RIONDATO M, UCCELLI L, *et al*. Toward the discovery and development of PSMA targeted inhibitors for nuclear medicine applications[J]. Curr Radiopharm, 2020, 13(1): 63-79.
[22] GOURNI E, HENRIKSEN G. Metal-based PSMA radioligands[J]. Molecules, 2017, 22(4): 523.
[23] FOSS CA, MEASE RC, CHO SY, *et al*. GCPII imaging and cancer[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(9): 1346-1359.
[24] HE YD, XU WD, XIAO YT, *et al*. Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 198.
[25] SHARMA S, PANDEY MK. Radiometals in imaging and therapy: highlighting two decades of research[J]. Pharmaceuti-

cals，2023，16(10)：1460.
[26] BRUNELLO S，SALVARESE N，CARPANESE D，*et al*. A review on the current state and future perspectives of [^{99m}Tc]Tc-housed PSMA-i in prostate cancer[J]. Molecules，2022，27(9)：2617.
[27] KUO HT，LIN KS，ZHANG ZX，*et al*. What a difference a methylene makes：replacing Glu with Asp or Aad in the Lys-urea-Glu pharmacophore of PSMA-targeting radioligands to reduce kidney and salivary gland uptake[J]. Theranostics，2022，12(14)：6179-6188.
[28] OSBORNE JR，AKHTAR NH，VALLABHAJOSULA S，*et al*. Prostate-specific membrane antigen-based imaging[J]. Urol Oncol Semin Orig Investig，2013，31(2)：144-154.
[29] PANDIT-TASKAR N，O'DONOGHUE JA，RUAN ST，*et al*. First-in-human imaging with ^{89}Zr-df-IAB2M anti-PSMA minibody in patients with metastatic prostate cancer：pharmacokinetics，biodistribution，dosimetry，and lesion uptake[J]. J Nucl Med，2016，57(12)：1858-1864.
[30] PASTORINO S，RIONDATO M，UCCELLI L，*et al*. Toward the discovery and development of PSMA targeted inhibitors for nuclear medicine applications[J]. Curr Radiopharm，2020，13(1)：63-79.
[31] PILLAI MRA，NANABALA R，JOY A，*et al*. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA：effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer[J]. Nucl Med Biol，2016，43(11)：692-720.
[32] 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]. Bioconjug Chem，2012，23(4)：688-697.
[33] ZHANG LL，LI WC，XU Z，*et al*. ^{68}Ga-PSMA PET/CT targeted biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer compared with transrectal ultrasound guided biopsy：a prospective randomized single-centre study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging，2021，48(2)：483-492.
[34] FENDLER WP，SCHMIDT DF，WENTER V，*et al*. 68Ga-PSMA PET/CT detects the location and extent of primary prostate cancer[J]. J Nucl Med，2016，57(11)：1720-1725.
[35] HUANG RZ，LI YZ，WU HW，*et al*. ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT versus ^{68}Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of biochemically recurrent prostate cancer：a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol，2023，13：1216894.
[36] HENNRICH U，EDER M. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11：the first FDA-approved ^{68}Ga-radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer[J]. Pharmaceuticals，2021，14(8)：713.
[37] FÜTTERER JJ，NAGARAJAH J. Research highlight：^{68}Ga-PSMA-11 PET imaging for pelvic nodal metastasis in prostate cancer[J]. Korean J Radiol，2022，23(3)：293-294.
[38] SONNI I，EIBER M，FENDLER WP，*et al*. Impact of ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT on staging and management of prostate cancer patients in various clinical settings：a prospective single-center study[J]. J Nucl Med，2020，61(8)：1153-1160.
[39] 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.
[40] CYTAWA W，SEITZ AK，KIRCHER S，*et al*. ^{68}Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging，2020，47(1)：168-177.
[41] DE KOUCHKOVSKY I，AGGARWAL R，HOPE TA. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based imaging in localized and advanced prostate cancer：a narrative review[J]. Transl Androl Urol，2021，10(7)：3130-3143.
[42] YOUNG JD，ABBATE V，IMBERTI C，*et al*. ^{68}Ga-THP-PSMA：a PET imaging agent for prostate cancer offering rapid，room-temperature，1-step kit-based radiolabeling[J]. J Nucl Med，2017，58(8)：1270-1277.
[43] WERNER RA，DERLIN T，LAPA C，*et al*. ^{18}F-labeled，PSMA-targeted radiotracers：leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging[J]. Theranostics，2020，10(1)：1-16.
[44] RAHBAR K，AFSHAR-OROMIEH A，BÖGEMANN M，*et al*. ^{18}F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer：biodistribution，tumour detection and activity kinetics[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging，2018，45(8)：1329-1334.
[45] KESCH C，KRATOCHWIL C，MIER W，*et al*. ^{68}Ga or ^{18}F for prostate cancer imaging?[J]. J Nucl Med，2017，58(5)：687-688.
[46] MEASE RC，DUSICH CL，FOSS CA，*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.
[47] CHO SY，GAGE KL，MEASE RC，*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.
[48] ROWE SP，GAGE KL，FARAJ SF，*et al*. ^{18}F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer[J]. J Nucl Med，2015，56(7)：1003-1010.
[49] CHEN Y，PULLAMBHATLA M，FOSS CA，*et al*. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[18F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid，[18F]DCFPyL，a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer[J]. Clin Cancer Res，2011，17(24)：7645-7653.
[50] SZABO Z，MENA E，ROWE SP，*et al*. Initial evaluation of [(18)F]DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer[J]. Mol Imaging Biol，2015，17(4)：565-574.
[51] SPRUTE K，KRAMER V，KOERBER SA，*et al*. Diagnostic accuracy of ^{18}F-PSMA-1007 PET/CT imaging for lymph node staging of prostate carcinoma in primary and biochemical recurrence[J]. J Nucl Med，2021，62(2)：208-213.
[52] GIESEL FL，KNORR K，SPOHN F，*et al*. Detection efficacy of ^{18}F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy[J]. J Nucl Med，2019，60(3)：362-368.
[53] LIU TL，LIU C，XU XX，*et al*. Preclinical evaluation and pilot clinical study of Al^{18}F-PSMA-BCH for prostate cancer PET imaging[J]. J Nucl Med，2019，60(9)：1284-1292.
[54] PIRON S，VERHOEVEN J，DE COSTER E，*et al*. Impact of the molar activity and PSMA expression level on [^{18}F]AlF-PSMA-11 uptake in prostate cancer[J]. Sci Rep，2021，11(1)：22623.
[55] IOPPOLO JA，NEZICH RA，RICHARDSON KL，*et al*. Direct in vivo comparison of [^{18}F]PSMA-1007 with [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 and [^{18}F]AlF-PSMA-11 in mice bearing PSMA-expressing xenografts[J]. Appl Radiat Isot，2020，161：109164.
[56] ZHA ZH，CHOI SR，PLOESSL K，*et al*. Radiolabeling optimization and preclinical evaluation of the new PSMA imaging agent [^{18}F]AlF-P16-093[J]. Bioconjug Chem，2021，32(5)：1017-1026.
[57] ZHOU WL，HUANG S，JIANG YP，*et al*. Automatic radiosynthesis and preclinical evaluation of ^{18}F-AlF-PSMA-NF as a potential PET probe for prostate cancer imaging[J]. Amino Acids，2021，53(6)：929-938.
[58] HILLIER SM，MARESCA KP，LU GL，*et al*. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer[J]. J Nucl Med，2013，54(8)：1369-1376.
[59] MARESCA KP，HILLIER SM，FEMIA FJ，*et al*. Comprehensive radiolabeling，stability，and tissue distribution studies of technetium-99m single amino acid chelates (SAAC) [J]. Bioconjug Chem，2009，20(8)：1625-1633.
[60] VALLABHAJOSULA S，NIKOLOPOULOU A，BABICH JW，*et al*. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen：pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer[J]. J Nucl Med，2014，55(11)：1791-1798.

(下转第135页)

tions of HIFs in cardiovascular diseases[J]. Trends Mol Med, 2022,28(11): 916-938.
[37] NOLLY MB, VARGAS LA, CORREA MV, *et al*. Carbonic anhydrase IX and hypoxia-inducible factor 1 attenuate cardiac dysfunction after myocardial infarction[J]. Pflugers Arch, 2021, 473(8): 1273-1285.
[38] QIN YW, ZHANG J, BABAPOOR-FARROKHRAN S, *et al*. PAI-1 is a vascular cell-specific HIF-2-dependent angiogenic factor that promotes retinal neovascularization in diabetic patients[J]. Sci Adv, 2022, 8(9): eabm1896.
[39] CARMELIET P, JAIN RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature, 2011, 473(7347): 298-307.
[40] TOLDO S, ABBATE A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(4): 203-214.
[41] SKULI N, SIMON MC. HIF-1alpha versus HIF-2alpha in endothelial cells and vascular functions: is there a master in angiogenesis regulation[J]. Cell Cycle, 2009, 8(20): 3252-3253.
[42] NAKADA Y, CANSECO DC, THET S, *et al*. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice[J]. Nature, 2017, 541(7636): 222-227.
[43] KNUTSON AK, WILLIAMS AL, BOISVERT WA, *et al*. HIF in the heart: development, metabolism, ischemia, and atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(17): e137557.
[44] WANG J, LIU SJ, HEALLEN T, *et al*. The Hippo pathway in the heart: pivotal roles in development, disease, and regeneration[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(11): 672-684.
[45] 王兴,高爱宝,刘洪波. Hippo通路抑制剂HY-101275对心脏压力超负荷大鼠模型的心脏保护作用及机制[J]. 心肺血管病杂志,2020,39(11): 1388-1395.
[46] 赵南南,张洪亮. HIPPO信号通路在心脏发育及疾病发生过程中的作用[J]. 医学理论与实践,2021,34(11): 1826-1829.
[47] XIN M, KIM Y, SUTHERLAND LB, *et al*. Hippo pathway effector Yap promotes cardiac regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(34): 13839-13844.
[48] MIA MM, CIBI DM, ABDUL GHANI SAB, *et al*. YAP/TAZ deficiency reprograms macrophage phenotype and improves infarct healing and cardiac function after myocardial infarction[J]. PLoS Biol, 2020, 18(12): e3000941.
[49] LANDRY NM, RATTAN SG, FILOMENO KL, *et al*. SKI activates the Hippo pathway via LIMD1 to inhibit cardiac fibroblast activation[J]. Basic Res Cardiol, 2021, 116(1): 25.
[50] LI TY, SU W, LI LL, *et al*. Critical role of PAFR/YAP1 positive feedback loop in cardiac fibrosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(11): 2862-2872.
[51] WANG Y, YAO F, WANG LP, *et al*. Single-cell analysis of murine fibroblasts identifies neonatal to adult switching that regulates cardiomyocyte maturation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2585.
[52] CHEN H, TESIC M, NIKOLIC VN, *et al*. Systemic biomarkers and unique pathways in different phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1419.
[53] VÖLLMY F, VAN DEN TOORN H, ZENEZINI CHIOZZI R, *et al*. A serum proteome signature to predict mortality in severe COVID-19 patients[J]. Life Sci Alliance, 2021, 4(9): e202101099.
[54] SCURUCHI M, MANNINO F, IMBESI C, *et al*. Biglycan involvement in heart fibrosis: modulation of adenosine 2A receptor improves damage in immortalized cardiac fibroblasts[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1784.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-04-28;修回日期:2023-08-02)

(上接第122页)

[61] GOFFIN KE, JONIAU S, TENKE P, *et al*. Phase 2 study of (99m)Tc-trofolastat SPECT/CT to identify and localize prostate cancer in intermediate- and high-risk patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic LN dissection[J]. J Nucl Med, 2017, 58(9): 1408-1413.
[62] DIETLEIN F, KOBE C, VÁZQUEZ SM, *et al*. An ^{89}Zr-labeled PSMA tracer for PET/CT imaging of prostate cancer patients[J]. J Nucl Med, 2022, 63(4): 573-583.
[63] EPPARD E, DE LA FUENTE A, BENEŠOVÁ M, *et al*. Clinical translation and first In-human use of [^{44}Sc]Sc-PSMA-617 for PET imaging of metastasized castrate-resistant prostate cancer[J]. Theranostics, 2017, 7(18): 4359-4369.
[64] GHIANI S, HAWALA I, SZIKRA D, *et al*. Synthesis, radiolabeling, and pre-clinical evaluation of [^{44}Sc]Sc-AAZTA conjugate PSMA inhibitor, a new tracer for high-efficiency imaging of prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(8): 2351-2362.
[65] MANAFI-FARID R, RANJBAR S, JAMSHIDI ARAGHI Z, *et al*. Molecular imaging in primary staging of prostate cancer patients: current aspects and future trends[J]. Cancers, 2021, 13(21): 5360.
[66] AL JALALI V, WASINGER G, RASUL S, *et al*. Consecutive prostate-specific membrane antigen (PSMA) and antigen receptor (AR) PET imaging shows positive correlation with AR and PSMA protein expression in primary hormone-Naïve prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2023, 64(6): 863-868.
[67] MITRAN B, VARASTEH Z, ABOUZAYED A, *et al*. Bispecific GRPR-antagonistic anti-PSMA/GRPR heterodimer for PET and SPECT diagnostic imaging of prostate cancer[J]. Cancers, 2019, 11(9): 1371.
[68] LUNDMARK F, ABOUZAYED A, MITRAN B, *et al*. Heterodimeric radiotracer targeting PSMA and GRPR for imaging of prostate cancer-optimization of the affinity towards PSMA by linker modification in murine model[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(7): 614.
[69] MITRAN B, RINNE SS, KONIJNENBERG MW, *et al*. Trastuzumab cotreatment improves survival of mice with PC-3 prostate cancer xenografts treated with the GRPR antagonist (177) Lu-DOTAGA-PEG(2)-RM26[J]. Int J Cancer, 2019, 145(12): 3347-3358.
[70] FOX JJ, GAVANE SC, BLANC-AUTRAN E, *et al*. Positron emission tomography/computed tomography-based assessments of androgen receptor expression and glycolytic activity as a prognostic biomarker for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(2): 217-224.
[71] CHENG SY, LANG LX, WANG ZT, *et al*. Positron emission tomography imaging of prostate cancer with Ga-68-labeled gastrin-releasing peptide receptor agonist BBN_{7-14} and antagonist RM26[J]. Bioconjugate Chem, 2018, 29(2): 410-419.
[72] ABOUZAYED A, TANO H, NAGY Á, *et al*. Preclinical evaluation of the GRPR-targeting antagonist RM26 conjugated to the albumin-binding domain for GRPR-targeting therapy of cancer[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(10): 977.
[73] DALM SU, BAKKER IL, DE BLOIS E, *et al*. ^{68}Ga/^{177}Lu-NeoBOMB1, a novel radiolabeled GRPR antagonist for theranostic use in oncology[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 293-299.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-11-24;修回日期:2023-12-26)