

# 新型<sup>68</sup>Ga 标记三七素类 PSMA 靶向探针的制备与评估

曹祯 段小江 张景明 李源 范岩 杨兴

北京大学第一医院核医学科 100034

通信作者:杨兴, Email: yangxing2017@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 制备新型<sup>68</sup>Ga 标记三七素类前列腺特异膜抗原(PSMA)靶向探针,并进行理化性质和体内外评估。方法 采用固相合成法制备配体 P151,测定其亲和性。将配体加入到<sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub>与醋酸钠混合的溶液中,95 °C 反应 10 min,使用放射性高效液相色谱(HPLC)测定其标记率及体外稳定性。评估<sup>68</sup>Ga-P151 的脂水分配系数(log *P*),并进行细胞摄取实验。对正常昆明(KM)小鼠进行体内生物分布测定;对前列腺癌 22Rv1 荷瘤裸鼠注射<sup>68</sup>Ga-P151 后进行 microPET 显像,并与<sup>68</sup>Ga-PSMA 617 进行对比。2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验。结果 成功合成目标配体 P151,其抑制常数 *K*<sub>i</sub> 为 0.58 nmol/L,标记率和放化纯均 ≥95%;37 °C 放置 2 h 后,<sup>68</sup>Ga-P151 在生理盐水和人血清白蛋白(HSA)溶液中的放化纯仍 ≥95%,表明其体外稳定性好;<sup>68</sup>Ga-P151 的脂水分配系数(log *P*)为 -2.65 ± 0.17,表明其亲水性较好。注射<sup>68</sup>Ga-P151 后 60 min,前列腺癌 LNCaP 细胞的总摄取值为(0.83 ± 0.04)百分注射活度(%IA)/10<sup>5</sup> 个细胞,并可被 PSMA 抑制剂(ZJ-43)所抑制。正常小鼠体内生物分布显示<sup>68</sup>Ga-P151 主要经肾脏排泄出体外,在其他组织中摄取较低;荷瘤裸鼠 microPET 显像显示,<sup>68</sup>Ga-P151 与<sup>68</sup>Ga-PSMA 617 的最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>: 0.79 ± 0.23 和 0.54 ± 0.05; *t* = 2.12)、肿瘤/肾脏比值(2.04 ± 0.65 和 1.88 ± 0.33; *t* = 0.44)、肿瘤/肌肉比值(12.83 ± 5.18 和 6.95 ± 1.63; *t* = 2.17) 差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。结论 <sup>68</sup>Ga-P151 制备简单、标记率高、生物分布理想,可对 PSMA 阳性肿瘤显像,其显像效果与<sup>68</sup>Ga-PSMA 617 相当,有望应用于前列腺癌的诊断。

**【关键词】** 氨基酸类, 二氨基;同位素标记;镓放射性同位素;前列腺特异膜抗原;正电子发射断层显像术;肿瘤细胞,培养的;小鼠,裸

基金项目:国家自然科学基金(21877004)

DOI:10.3760/ema.j.cn321828-20210630-00215

## Synthesis and evaluation of <sup>68</sup>Ga-labeled ODAP-PSMA targeting probe

Cao Zhen, Duan Xiaojiang, Zhang Jingming, Li Yuan, Fan Yan, Yang Xing

Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Xing, Email: yangxing2017@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To synthesize a <sup>68</sup>Ga-labeled oxalyldiaminopropionic acid (ODAP)-urea based prostate specific membrane antigen (PSMA) targeting probe, and evaluate its properties *in vitro* and *in vivo*. **Methods** Ligand P151 was synthesized by solid-phase synthesis and its *K*<sub>i</sub> value was determined. The ligand P151 was added into the mixture of <sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub> and NaOAc solution and was reacted at 95 °C for 10 min. The labeling yield and *in vitro* stability of <sup>68</sup>Ga-P151 were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The lipid-water partition coefficient (log *P*) and cell binding ability were determined. The biodistribution of <sup>68</sup>Ga-P151 in normal KM mice was determined. MicroPET imaging of <sup>68</sup>Ga-P151 was carried out in prostate cancer 22Rv1 tumor-bearing mice and compared with <sup>68</sup>Ga-PSMA 617. Independent sample *t* test was used to analyze the data. **Results** P151 was successfully synthesized with the *K*<sub>i</sub> of 0.58 nmol/L, the labeling yield more than 95% and the radiochemical purity more than 95%. After placement in saline or human serum albumin (HSA) solution at 37 °C for 2 h, the radiochemical purity of <sup>68</sup>Ga-P151 was still more than 95%, indicating a good stability *in vitro*. The lipid-water partition coefficient (log *P*) of <sup>68</sup>Ga-P151 was -2.65 ± 0.17, indicating a good hydrophilicity. <sup>68</sup>Ga-P151 specifically bound to PSMA in prostate cancer LNCaP cells with the uptake value of (0.83 ± 0.04) percentage injection activity (%IA)/10<sup>5</sup> cells. Biodistribution of normal mice showed that <sup>68</sup>Ga-P151 was mainly excreted through kidneys and other organs showed low uptake. MicroPET imaging of tumor-bearing mice showed the maximum standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>: 0.79 ± 0.23 vs 0.54 ± 0.05; *t* = 2.12), tumor/kidney ratio (2.04 ± 0.65 vs 1.88 ± 0.33; *t* = 0.44) and tumor/muscle ratio (12.83 ± 5.18 vs 6.95 ± 1.63; *t* = 2.17) between <sup>68</sup>Ga-P151 and <sup>68</sup>Ga-PSMA 617 were not significantly different (all *P* > 0.05). **Conclusions** <sup>68</sup>Ga-P151 can be prepared simply and labeled in high

yield and show improved pharmacokinetic properties *in vivo*. The imaging of  $^{68}\text{Ga}$ -P151 on PSMA positive tumor is comparable to that of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 617, making it a potential radiopharmaceutical for the diagnosis of prostate cancer.

**【Key words】** Amino acids, diamino; Isotope labeling; Gallium radioisotopes; Prostate-specific membrane antigen; Positron-emission tomography; Tumor cells, cultured; Mice, nude

**Fund program:** National Nature Science Foundation of China (21877004)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210630-00215

前列腺癌是全球男性第二高发的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 在中国的发病率也呈逐年升高的趋势<sup>[2]</sup>。前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在约 90%前列腺癌组织内过量表达, 因此成为前列腺癌的重要靶点之一<sup>[3]</sup>。近些年, 靶向 PSMA 的小分子药物迅速发展, 已经在全世界范围内广泛开展多种探针的临床研究<sup>[4-8]</sup>, 这些探针在前列腺癌的诊断分期、危险度分层、疗效监测等方面具有重要作用<sup>[9-10]</sup>。目前 PSMA 靶向探针多以谷氨酸-脲-赖氨酸为靶向结构<sup>[11]</sup>, 该类探针存在肾脏核素背景较高等问题。本课题组基于新型三七素-脲-赖氨酸靶向结构<sup>[12]</sup>, 通过对靶向结构和螯合剂之间连接部分(linker)的优化, 成功开发了与 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 617 相仿的三七素探针 $^{68}\text{Ga}$ -P137<sup>[13]</sup>。连接部分的萘环与 PSMA 存在相互作用, 而该部分体积过大或过小对亲和力有较大的影响<sup>[13-15]</sup>。为了进一步降低探针在肾脏中的摄取, 本课题组尝试通过杂环结构替代萘环, 筛选中发现苯丙噻吩结构可提高药物代谢性能<sup>[16]</sup>。笔者对此类探针( $^{68}\text{Ga}$ -P151)进行探讨, 评估该探针的理化性质和体内外特性, 为三七素类 PSMA 靶向药物的进一步开发和应用提供基础。

## 材料与方法

### 一、实验材料与仪器

1. 实验材料。乙腈、三氟乙酸(trifluoroacetic acid, TFA)购自北京伊诺凯科技有限公司, 其他化学试剂购自上海毕得医药科技股份有限公司。前列腺癌细胞株 LNCaP、22Rv1、PC3 均购自中国科学院细胞库; RPMI 1640 培养基购自美国 Sigma 公司; 胎牛血清、磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)购自德国 BI 公司; 胰蛋白酶-乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetracetic acid, EDTA)消化液购自美国 Gibco 公司; PSMA 重组蛋白购自北京义翘神州科技股份有限公司。实验用 BALB/C 裸鼠(8 只, 雄性, 4~6 周龄、体质量 18~22 g)和昆明(KM)小鼠(12 只, 雄性, 4~6 周龄、体质量 20~25 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号: SCXK(京)2016-0011], 于无特殊病原体环境中饲养。

2. 实验仪器。 $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  发生器购自德国 ITG 公司; 高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪、Venusil MP C18 柱(4.60 mm×150 mm)均购自天津博纳艾杰尔科技有限公司; B-Fc-1000 HPLC 放射性检测器购自派特(北京)科技有限公司; Super Nova microPET 购自平生医疗科技(昆山)有限公司; 多探头全自动  $\gamma$  计数器购自德国 Hidex 公司。

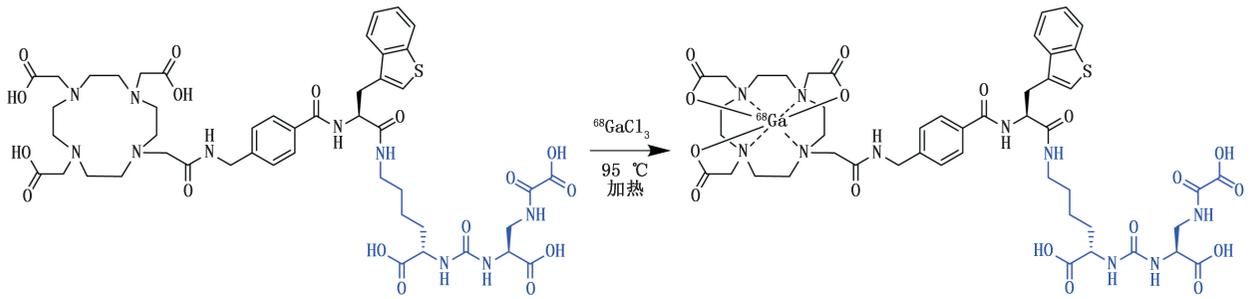
### 二、实验方法

1. 配体 P151、PSMA 617 的制备和表征。配体采用标准的 Fmoc 肽固相合成方法合成<sup>[5]</sup>。最终产物经 HPLC 纯化, 冻干后得到白色粉末, 产物经质谱和氢谱确认。

2. 配体 P151 抑制常数  $K_i$  的测定。参照文献[4]进行。检测步骤: 向板中加入 PSMA 重组蛋白(原始浓度为 0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ); 将 8 个不同浓度(各设 3 个孔)的 P151 抑制剂依次加入到重组蛋白溶液中; 将 *N*-乙酰天冬氨酸谷氨酸(*N*-acetyl-aspartyl-glutamate, NAAG)分别加入到各个孔中, 37 $^{\circ}\text{C}$  下温育 2 h; 最后每孔加入邻苯二甲醛, 37 $^{\circ}\text{C}$  下温育 3 min。利用 GraphPad Prism 分析数据得到半抑制常数  $\text{IC}_{50}$ , 根据 Cheng-Prusoff 方程计算抑制常数  $K_i$ 。

3. 配体 P151、PSMA617 的放射性标记和质量控制。使用二甲基亚砷将 1.5 mg 配体稀释至 40 nmol/ $\mu\text{l}$ 。吸取 1  $\mu\text{l}$  配体溶液和 65  $\mu\text{l}$  NaOAc 溶液(1 mol/L)于西林瓶中, 加入 1 ml 淋洗得到的 $^{68}\text{Ga}^{3+}$  离子溶液(溶剂为 0.05 mol/L 的盐酸溶液, 放射活度为 281~659 MBq), 摇匀后密封, 95 $^{\circ}\text{C}$  下反应 10 min(图 1)。待反应液降至室温后, 用 HPLC 进行标记率测定, 流动相为含体积分数 0.1% TFA 和体积分数 25% 乙腈的水溶液(流速: 1 ml/min), 进样体积为 20  $\mu\text{l}$ 。用注射器将液体加载到 10 ml 乙醇和 10 ml 水活化的 Sep-Pak Light C18 柱上, 再用 1 ml 水和 1 ml 乙醇淋洗 Sep-Pak Light C18 柱, 吹干乙醇得到纯化后产物。

4.  $^{68}\text{Ga}$ -P151 体外稳定性和脂水分配系数(log *P*)的测定。参照文献[17]进行。稳定性实验: 将 500  $\mu\text{l}$  约 18.5 MBq  $^{68}\text{Ga}$ -P151 加入到 500  $\mu\text{l}$  生理盐水或人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)溶液中,

图 1  $^{68}\text{Ga}$ -P151 合成示意图

37 °C 温育 2 h 后取 250  $\mu\text{l}$  样品与 250  $\mu\text{l}$  乙腈混合, 3 000 r/min 室温离心 (离心半径 1 cm) 3 min, 取上清液经 0.22  $\mu\text{m}$  无菌滤膜 (德国 Merck 公司) 过滤后 HPLC 鉴定其稳定性。脂水分配系数测定: 将 500  $\mu\text{l}$  用 PBS 稀释的  $^{68}\text{Ga}$ -P151 (约 37 kBq) 加入到 500  $\mu\text{l}$  正辛醇中; 充分混合后, 室温下涡旋 2 min, 然后 3 000 r/min 室温离心 (离心半径 1 cm) 5 min; 充分静置后, 每层各取 100  $\mu\text{l}$ , 用  $\gamma$  计数器测定放射性计数。

5.  $^{68}\text{Ga}$ -P151 细胞摄取和内化实验。将每孔  $10^5$  个 LNCaP 或 PC3 细胞接种于 24 孔板中, 温育 48 h 后使用。新鲜培养基洗 2 次, 实验组每孔加入 74 kBq  $^{68}\text{Ga}$ -P151, 37 °C 温育 1 h ( $n=5$ ); 抑制组使用 10  $\mu\text{mol/L}$  PSMA 抑制剂 (ZJ-43) 温育 10 min 后加入  $^{68}\text{Ga}$ -P151 ( $n=5$ )。温育完成后吸净培养基, 用含质量分数 0.2% 牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 的冷 PBS (0.5 ml) 洗 2 次, 实验组用甘氨酸溶液 (50 mmol/L, pH=2.8) 温育 5 min, 收集甘氨酸溶液, 再重复 1 次。最后实验组与抑制组用 0.5 mol/L NaOH 溶液温育细胞 10 min 进行细胞破碎, 收集溶液, 用  $\gamma$  计数器分别计数, 计算细胞百分注射活度 (percentage injection activity, %IA)。

6. 正常小鼠生物分布。参照文献 [17] 进行。小鼠尾静脉注射  $^{68}\text{Ga}$ -P151 (0.74 MBq), 分别于注射后 30、60 和 120 min 断头处死取血, 并取多个组织或器官称质量, 用  $\gamma$  计数器分别计数, 计算每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

7. 荷瘤裸鼠 microPET 显像。在 BALB/C 裸鼠皮下植入  $10^7$  个 22Rv1 细胞, 当肿瘤直径达到 6~8 mm 时, 4 只荷瘤裸鼠通过尾静脉注射  $^{68}\text{Ga}$ -P151 (5.6~7.4 MBq), 注射后 30、60 和 120 min 将小鼠麻醉 (体积分数 2% 异氟烷) 进行 microPET 静态成像; 待荷瘤裸鼠体内核素完全衰变后进行抑制组实验, 提前 30 min 按体质量注射 50 mg/kg ZJ-43, 再注射  $^{68}\text{Ga}$ -P151。另外 4 只荷瘤裸鼠通过尾静脉注射  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA

617, 注射后 60 min 进行静态显像。通过校正, 对图像进行迭代重建, 并将其转换为标准摄取值 (standardized uptake value, SUV) 图像。

8. 统计学方法。采用 GraphPad Prism 8 软件分析处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示; 两组间比较采用两独立样本  $t$  检验。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 产物表征及抑制常数  $K_i$ 。P151 的化学合成产率为 41.6%, 质谱 (理论值: 1 109.4 [M+K]<sup>+</sup>; 实测值: 1 108.9) 和氢谱均与理论相符; PSMA 617 质谱 (理论值: 1 042.1 [M], 实测值: 1 042.5) 也与理论相符。HPLC 检测化合物纯度均大于 95%。P151 的抑制常数  $K_i$  为 0.58 nmol/L, 表明 P151 对 PSMA 具有良好的亲和力。

2. 质量控制和体外稳定性。 $^{68}\text{Ga}$ -P151 标记率和放化纯均  $\geq 95\%$ ,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 617 经纯化后的放化纯  $> 99\%$ 。 $^{68}\text{Ga}$ -P151 在生理盐水和 HSA 溶液中放置 2 h 仍保持稳定, 放化纯  $\geq 95\%$ 。

3. 脂水分配系数 ( $\log P$ )。 $^{68}\text{Ga}$ -P151 的脂水分配系数 ( $\log P$ ) 为  $-2.65\pm 0.17$ , 较  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 617 ( $-2.00\pm 0.27$ ) 亲水性更强 ( $t=3.53, P<0.05$ ), 表明  $^{68}\text{Ga}$ -P151 具备良好的动力学代谢的潜力。

4. 细胞摄取和内化实验。LNCaP 细胞对  $^{68}\text{Ga}$ -P151 在 60 min 时的总摄取值为  $(0.83\pm 0.04)\% \text{IA}/10^5$  个细胞; 加入抑制剂 ZJ-43 后,  $^{68}\text{Ga}$ -P151 在 60 min 时的总摄取值明显降低 [ $(0.02\pm 0.00)\% \text{IA}/10^5$  个细胞;  $t=45.81, P<0.01$ ]。 $^{68}\text{Ga}$ -P151 的细胞内化比率为  $(35.2\pm 1.4)\%$ , 低于  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 617 [ $(66.2\pm 2.6)\%$ ;  $t=21.64, P<0.01$ ]。 $^{68}\text{Ga}$ -P151 在 PC3 细胞 (PSMA 阴性) 中摄取明显低于 LNCaP 细胞 (PSMA 阳性) [ $(0.05\pm 0.01)$  和  $(0.83\pm 0.04)\% \text{IA}/10^5$  个细胞;  $t=43.92, P<0.01$ ], 表明  $^{68}\text{Ga}$ -P151 对于 PSMA 具有特异性。

5. 正常小鼠的生物分布 (表 1)。 $^{68}\text{Ga}$ -P151 经尾静

豚注射小鼠体内后,迅速从非靶器官中清除。放射性探针在肾脏中摄取较高,注射后 30 min,肾脏的摄取值为 $(2.99\pm 0.41)\%ID/g$ ,随着时间延长肾脏的摄取降低,120 min 时的摄取值为 $(0.89\pm 0.33)\%ID/g$ ,表明 $^{68}Ga$ -P151 主要经泌尿系统排泄,这与药物的亲水性较强有关。血液和肺的放射性清除较快,药物注射后 60 min 摄取明显减低。肝脏、脑的放射性摄取较低,心脏、肌肉、肠道的摄取随时间延长逐渐降低。

表 1  $^{68}Ga$ -P151 在正常昆明小鼠体内注射后不同时间的生物分布( $\%ID/g; \bar{x}\pm s$ )

组织器官	注射后不同时间的放射性摄取值		
	30 min	60 min	120 min
心脏	0.44±0.10	0.15±0.02	0.12±0.05
肝脏	0.93±0.13	0.84±0.13	0.88±0.13
肺	0.86±0.13	0.32±0.13	0.17±0.03
肾脏	2.99±0.41	1.43±0.27	0.89±0.33
脾脏	0.54±0.18	0.30±0.05	0.33±0.13
胃	0.43±0.21	0.13±0.06	0.21±0.10
肌肉	0.37±0.15	0.19±0.09	0.12±0.08
大肠	0.18±0.06	0.12±0.04	0.09±0.01
小肠	0.62±0.22	0.22±0.12	0.20±0.09
脑	0.05±0.00	0.04±0.01	0.04±0.00
血	0.87±0.14	0.24±0.06	0.10±0.01

注:各时间点的鼠数均为 4 只; $\%ID/g$  为每克组织百分注射剂量率

6. 荷瘤裸鼠 microPET 显像。注射后 30、60、120 min,小鼠膀胱内有较高放射性浓聚,肝脏见少量放射性浓聚,表明 $^{68}Ga$ -P151 主要通过泌尿系统排泄,最终由膀胱排出,其他脏器未见明显放射性聚集(图 2)。注射后 60 min, $^{68}Ga$ -P151 与 $^{68}Ga$ -PSMA 617 的最大 SUV(maximum SUV,  $SUV_{max}$ ;  $0.79\pm 0.23$  和  $0.54\pm 0.05$ ;  $t=2.12$ )、肿瘤/肾脏比值( $2.04\pm 0.65$  和  $1.88\pm 0.33$ ;  $t=0.44$ )、肿瘤/肌肉比值( $12.83\pm 5.18$  和  $6.95\pm 1.63$ ;  $t=2.17$ )差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。此外, $^{68}Ga$ -P151 在小鼠体内可被 ZJ-43 明显抑制(图 3),表明 $^{68}Ga$ -P151 可特异性靶向 PSMA 阳性肿瘤。

## 讨 论

PSMA 在前列腺癌及其转移灶中高表达,PSMA PET/CT 在前列腺癌的诊断、分期、预后判断和治疗等方面起到了重要作用<sup>[18-19]</sup>。本课题组前期开发的探针 $^{68}Ga$ -P137 的显像效果与 $^{68}Ga$ -PSMA 617 相当,该探针 linker 中萘环结构对于探针具有重要影响,当 $^{68}Ga$ -P137 中的萘环结构变成联苯和碘苯时显像效果明显下降<sup>[13]</sup>。通过进一步杂环结构替代连接基团中萘环的研究,发现苯并噻吩替代萘环结构

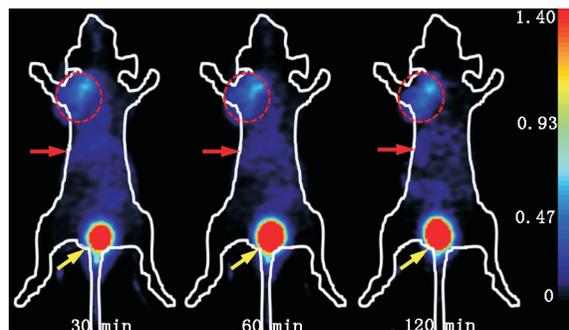


图 2 前列腺癌 22Rv1 荷瘤裸鼠注射 $^{68}Ga$ -P151 后不同时间点的 microPET 显像图。可见探针在注射后 30、60、120 min 主要聚集于肿瘤(红色虚线示),后经膀胱排出体外(黄箭头示膀胱;红箭头示肝脏)

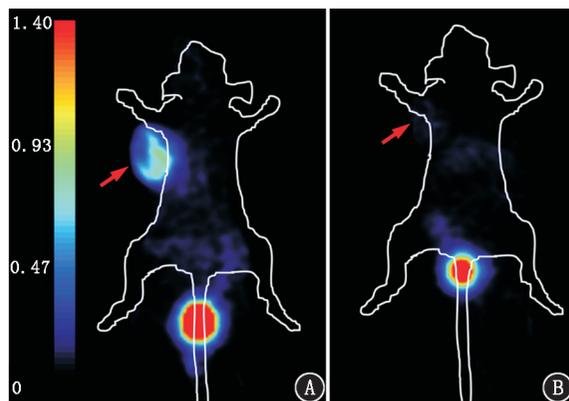


图 3 前列腺癌 22Rv1 荷瘤裸鼠实验组(A)和抑制组(B)注射后 60 min 的 microPET 显像图。实验组注射 $^{68}Ga$ -P151;抑制组注射 $^{68}Ga$ -P151 和前列腺特异膜抗原(PSMA)抑制剂 ZJ-43

能够取得良好的显像效果<sup>[16]</sup>。

配体 P151 易于合成,同时具有较高的化学合成产率。P151 对于 PSMA 具有良好的亲和力,抑制常数  $K_i$  为  $0.58$  nmol/L,在酸性环境下通过简单加热,探针能够获得 $\geq 95\%$ 的放化纯和标记率,并且具备良好的体外稳定性和亲水性;在细胞实验中, $^{68}Ga$ -P151 能够特异性与 PSMA 结合,并且被 LNCaP 细胞内化,内化率为 $(35.2\pm 1.4)\%$ ,证明 $^{68}Ga$ -P151 在体外具有良好性质,值得进一步研究。

正常小鼠生物分布显示 $^{68}Ga$ -P151 主要经肾脏排泄,这与不同时间点荷瘤裸鼠 microPET 显像结果一致;其他器官随时间延长摄取逐渐减低。通过 microPET 显像发现, $^{68}Ga$ -P151 在荷瘤裸鼠体内能特异性靶向 PSMA 阳性的肿瘤区域;60 min 的 microPET 显像显示 $^{68}Ga$ -P151 具备较高的肿瘤摄取、肿瘤/肌肉比值和肿瘤/肾脏比值,且与 $^{68}Ga$ -PSMA 617 相当,结果表明 $^{68}Ga$ -P151 具有良好的亲水性,有利于药物经肾脏排泄,提高药物代谢动力学。

综上,本研究发现以三七素-脲-赖氨酸为靶向结构的新型 PSMA 靶向探针<sup>68</sup>Ga-P151 具备良好的体内、体外性质,具备与<sup>68</sup>Ga-PSMA 617 相当的肿瘤摄取和肿瘤/背景比值,这为 PSMA 靶向药物的开发和药物的临床转化提供了新的思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4): 313. DOI: 10.3322/caac.21609.
- [2] 顾秀瑛,郑荣寿,张思维,等. 2000-2014 年中国肿瘤登记地区前列腺癌发病趋势及年龄变化分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(6): 586-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.006.  
Gu XY, Zheng RS, Zhang SW, et al. Analysis on the trend of prostate cancer incidence and age change in cancer registration areas of China, 2000 to 2014[J]. *Chin J Prev Med*, 2018, 52(6): 586-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.006.
- [3] O'Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, et al. A perspective on the evolving story of PSMA biology, PSMA-based imaging, and endoradiotherapeutic strategies[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(7): 1007-1013. DOI: 10.2967/jnumed.117.203877.
- [4] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(4): 688-697. DOI: 10.1021/bc200279b.
- [5] 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. DOI: 10.2967/jnumed.114.147413.
- [6] Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, et al. Comparison of prostate-specific membrane antigen-based <sup>18</sup>F-DCFBC PET/CT to conventional imaging modalities for detection of hormone-naïve and castration-resistant metastatic prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(1): 46-53. DOI: 10.2967/jnumed.115.163782.
- [7] Rousseau E, Wilson D, Lacroix-Poisson F, et al. A prospective study on <sup>18</sup>F-DCFPyL PSMA PET/CT imaging in biochemical recurrence of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(11): 1587-1593. DOI: 10.2967/jnumed.119.226381.
- [8] 刘特立,刘辰,夏雷,等. 靶向 PSMA 分子探针 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 的制备优化及其初步显像研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(12): 743-747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.008.  
Liu TL, Liu C, Xia L, et al. Improvement of Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH preparation and its preliminary imaging study[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(12): 743-747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.008.
- [9] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10231): 1208-1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
- [10] Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 797-804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
- [11] 臧士明,王峰,黄悦,等. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT 对去势抵抗性前列腺癌的诊断价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(3): 142-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004.  
Zang SM, Wang F, Huang Y, et al. Clinical value of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in the diagnosis of castration-resistant prostate cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(3): 142-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004.
- [12] Duan X, Liu F, Kwon H, et al. (S)-3-(Carboxyformamido)-2-(3-(carboxymethyl)ureido)propanoic acid as a novel PSMA targeting scaffold for prostate cancer imaging[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(7): 3563-3576. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b02031.
- [13] 杨兴,杨志,段小江,等. 一种前列腺特异性膜抗原靶向抑制剂及应用和探针: 中国, 112062695B [P]. 2021-04-06.  
Yang X, YZ, Duan XJ, et al. Prostate-specific membrane antigen targeting inhibitor, application and probe: CN, 112062695B [P]. 2021-04-06.
- [14] Cardinale J, Roscher M, Schäfer M, et al. Development of PSMA-1007-related series of <sup>18</sup>F-labeled glu-ureido-type PSMA inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(19): 10897-10907. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01479
- [15] Kuo HT, Lin KS, Zhang Z, et al. <sup>177</sup>Lu-labeled albumin-binder-conjugated PSMA-targeting agents with extremely high tumor uptake and enhanced tumor-to-kidney absorbed dose ratio [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 521-527. DOI: 10.2967/jnumed.120.250738.
- [16] 杨志,杨兴,段小江,等. 一种前列腺特异性膜抗原靶向抑制剂及应用和探针: 中国, 112321673A [P]. 2021-02-05.  
Yang Z, Yang X, Duan XJ, et al. Prostate-specific membrane antigen targeting inhibitor, application and probes: CN, 112321673A [P]. 2021-02-05.
- [17] Liu T, Liu C, Liu F, et al. Synthesis and preclinical evaluation of <sup>68</sup>Ga-PSMA-BCH for prostate cancer imaging [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(7): 933-937. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.01.013.
- [18] Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, et al. Prostate-specific membrane antigen ligands for imaging and therapy [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(Suppl 2): 67S-76S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.
- [19] Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, et al. The rise of PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(Suppl 3): 79S-89S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170720.

(收稿日期: 2021-06-30)