

靶向 GRPR 的放射性蛙皮素药物在前列腺癌诊疗中的研究进展

宋浩辉¹ 徐梦欣² 马旭倩¹ 蔡杰¹ 何超¹ 刘冰琳¹ 苏琪¹ 刘志博²

¹苏州博锐创合医药有限公司, 苏州 215011; ²北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

通信作者: 刘志博, Email: zbliu@pku.edu.cn

【摘要】 前列腺癌是男性中最常见的癌症,也是全球男性癌症相关死亡的第五大原因。胃泌素释放肽受体 (GRPR) 是前列腺特异膜抗原 (PSMA) 的重要补充靶点,也是前列腺癌诊疗的关键靶标。放射性核素标记的蛙皮素 (BBN) 类似物可准确靶向肿瘤细胞过表达的 GRPR,对前列腺癌病变进行早期诊疗。该文着重讨论了⁹⁹Tc^m、¹¹¹In、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁸F 和¹⁷⁷Lu 等核素标记的用于诊断和肽受体放射性核素治疗的 BBN 类似物。

【关键词】 前列腺肿瘤;受体,铃蟾肽;前列腺特异膜抗原;发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230310-00055

Research progress of radiolabeled bombesin drugs targeting GRPR in the diagnosis and treatment of prostate cancer

Song Haohui¹, Xu Mengxin², Ma Xuqian¹, Cai Jie¹, He Chao¹, Liu Binglin¹, Su Qi¹, Liu Zhibo²

¹Boomray Pharmaceuticals Co., Ltd, Suzhou 215011, China; ²College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: Liu Zhibo, Email: zbliu@pku.edu.cn

【Abstract】 Prostate cancer is the most common cancer among men and the fifth leading cause of cancer-related death among men worldwide. Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) is an important complementary target of prostate specific membrane antigen (PSMA) and a key target for prostate cancer diagnosis and treatment. Radionuclide labeled bombesin (BBN) analogues can accurately target overexpressed GRPR in tumor cells, thus providing early diagnosis and treatment of prostate cancer. In this review, we focus on the studies of ⁹⁹Tc^m, ¹¹¹In, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ¹⁸F, and ¹⁷⁷Lu nuclide-labeled BBN analogues for diagnosis and peptide receptor radionuclide therapy.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Receptors, bombesin; Prostate-specific membrane antigen; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230310-00055

前列腺癌是全球第三大常见的癌症,也是全球男性癌症死亡的第五大原因^[1]。前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 是目前研究最为广泛且被认为是前列腺癌诊疗最理想的靶点^[2-3]。但是该靶点存在一定局限性,例如对于早期、前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 低水平或早期复发前列腺癌的检出率较低^[4]。文献统计,大约 5% 的原发性前列腺癌和 15% 的转移性前列腺癌的 PSMA 检测结果为阴性^[5]。但是在这部分患者中发现,胃泌素释放肽受体 (gastrin-releasing peptide receptor, GRPR) 在病变部位呈高表达,在正常前列腺组织和良性前列腺增生中基本不表达^[6-7]。GRPR 表达与 Gleason 评分呈一定水平的负相关性,即低 Gleason 评分下 GRPR 高表达,而高 Gleason 评分下 GRPR 低表达^[8]。因此,GRPR 放射性配体是 PSMA 靶向诊疗前列腺癌的有效补充^[9]。

蛙皮素 (bombesin, BBN) 是意大利药理学家 Vittorio Ersparmer 从欧洲青蛙 (*Bombina orientalis* 和 *Bombina variegata*) 的皮肤中分离发现的一种十四肽。后来,在许多其他物种中也发现

了 BBN 类似物,例如人体内的胃泌素释放肽 (gastrin-releasing peptide, GRP), 其是哺乳动物体内的一种神经激素,常分布于外周神经系统和胃肠道神经纤维中。GRPR 是一种 G 蛋白偶联受体,能够诱导癌细胞生长^[10]。近年来,GRPR 被发现在前列腺癌、乳腺癌、肺癌和肾细胞癌等癌症中高表达。本文将重点讨论⁹⁹Tc^m、¹¹¹In、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁸F、¹⁷⁷Lu 等核素标记的靶向 GRPR 的放射性 BBN 药物在前列腺癌诊疗中的研究进展,相关药物见表 1。

一、诊断性核素标记的 GRPR 药物

1. ⁹⁹Tc^m-标记的 GRPR 药物。⁹⁹Tc^m 发射单峰 γ 射线 (140.5 keV, 98.6%), 半衰期 6.01 h。该核素通过⁹⁹Mo/⁹⁹Tc^m 发生器制备,具有制备容易、SPECT 图像质量高等优点。⁹⁹Tc^m 标记药物作为 SPECT 显像剂,被广泛应用于核医学临床诊断。

⁹⁹Tc^m-RP527,即⁹⁹Tc^m-N3S-Gly-5-Ava-BBN (7-14),是第 1 批用于 SPECT 显像的 GRPR 特异性显像剂,也是首批 GRPR 激动剂。临床试验表明,⁹⁹Tc^m-RP527 能够检出 25% 的抗雄激素骨转移病灶^[11],具有靶向 GRPR 诊断人类肿瘤的可行性。

表 1 基于蛙皮素(BBN)的靶向 GRPR 放射性药物

类别	放射性核素	半衰期	主要药物	应用
诊断类	⁹⁹ Tc ^m	6.01 h	⁹⁹ Tc ^m -RP527 ^[11] 、 ⁹⁹ Tc ^m -Demobesin 4 ^[12-13] 、 ⁹⁹ Tc ^m -Demobesin 1 ^[14]	SPECT
	¹¹¹ In	67.31 h	¹¹¹ In-NOTA-PEG2-RM26 ^[15] 、 ¹¹¹ In-NODAGA-PEG2-RM26 ^[15] 、 ¹¹¹ In-DOTA-PEG2-RM26 ^[15] 、 ¹¹¹ In-DOTAGA-PEG2-RM26 ^[15]	SPECT
	⁶⁸ Ga	67.71 min	⁶⁸ Ga-SB3 ^[16-17] 、 ⁶⁸ Ga-RM2 ^[18-20] 、 ⁶⁸ Ga-RM26 ^[21] 、 ⁶⁸ Ga-ProBOMB1 ^[22] 、 ⁶⁸ Ga-ProBOMB2 ^[23]	PET
	⁶⁴ Cu	12.7 h	⁶⁴ Cu-DOTA-Aoc-BBN(7-14) ^[24] 、 ⁶⁴ Cu-DOTA-Aca-BBN(7-14) ^[25] 、 ⁶⁴ Cu-DOTA-[Lys ³]BBN ^[25] 、 ⁶⁴ Cu-SAR-BBN ^[26-27]	PET
	¹⁸ F	109.7 min	¹⁸ F-BAY86-4367 ^[28-30] 、 ¹⁸ F-Al-NOTA-8-Aoc-BBN(7-14)NH ₂ ^[31]	PET
治疗类	¹⁷⁷ Lu	6.7 d	¹⁷⁷ Lu-AMBA ^[32] 、 ¹⁷⁷ Lu-RM2 ^[33] 、 ¹⁷⁷ Lu-AMTG ^[34] 、 ¹⁷⁷ Lu-AMTG2 ^[34] 、 ¹⁷⁷ Lu-ProBOMB1 ^[35] 、 ¹⁷⁷ Lu-ProBOMB2 ^[23]	SPECT/PRRT

注:DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸, DOTAGA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-戊二酸-4,7,10-三乙酸, GRPR 为胃泌素释放肽受体, Lys 为赖氨酸, NODAGA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-二乙酸, NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸, PEG 为聚乙二醇, PRRT 为肽受体放射性核素治疗

但由于该分子亲水性和代谢稳定性差及肝胆摄取过高等问题,临床诊断效率低。为增加分子亲水性,研究者开发了亲水反式⁹⁹Tc^mV[O₂N₄]⁺配合物,临床前研究显示该药物有快速靶向效果并通过肾脏快速清除^[12],从而降低了腹部信号干扰;在 I 期临床试验中,其对未接受治疗患者的原发性前列腺癌病灶有较好的检出效果,但在晚期激素难治性前列腺癌患者中的诊断效果有限^[13]。

此后研究发现,GRPR 拮抗剂具有特异性更强、不良反应更小等优点。Cescato 等^[14]基于[des-Met14]类 GRPR 拮抗剂进行结构修饰,获得了放射性配体⁹⁹Tc^m-Demobesin 1;与⁹⁹Tc^m-Demobesin 4 相比,⁹⁹Tc^m-Demobesin 1 具有更高的肿瘤摄取和更快的背景清除率,同时减弱了药物的内化作用所带来的不良反应。

2. ¹¹¹In-标记的 GRPR 药物。¹¹¹In 的最大射线能量为 0.171 MeV,半衰期 67.31 h,是用于 SPECT 研究的经典放射性核素之一,广泛用于单克隆抗体标记、细胞标记、肿瘤显像等领域。

Mitran 等^[15]研究了不同螯合剂对¹¹¹In 标记的 BBN 拮抗剂代谢模式的影响,一系列 RM26 类似物通过聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)2 与 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-二乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1-glutaric acid-4,7-diacetic acid, NODAGA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)和 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-戊二酸-4,7,10-三乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid, DOTAGA)偶联,用¹¹¹In 进行放射标记,并进行体外和体内评估。带正电的¹¹¹In-NOTA-PEG2-RM26 亲和力较高[半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)=(2.6±0.1) nmol/L],带负电的¹¹¹In-DOTAGA-PEG2-RM26 亲和力较低[IC₅₀=(4.8±0.5) nmol/L]。与含有 NOTA 和 NODAGA 的构造相比,含有 DOTA 和 DOTAGA 的构造在 GRPR 表达器官中的放射性积累明显降低。带有正电荷的¹¹¹In-NOTA-PEG2-RM26 肝脏初始摄取最高、清除最缓慢。DOTA 和 DOTAGA 偶联类似物与

含有 NOTA 和 NODAGA 的变体相比显示出明显更高的肿瘤/本底比。NODAGA 偶联物的肿瘤滞留效果最好。

3. ⁶⁸Ga-标记的 GRPR 药物。⁶⁸Ga 进行 β⁺衰变,半衰期 67.71 min,通过⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器生产,无需加速器,发生器内部母体⁶⁸Ge 半衰期为 271 d,因此可较长时间使用,大大节省了放射性药物的生产成本。

⁶⁸Ga-SB3 即 DOTA-AMA-DGA-[DPhe6, Leu13-NHEt] BBN(6-13),由 Demobesin 1 与 DOTA 偶联而得。临床试验表明,⁶⁸Ga-SB3 在 17 例弥漫性前列腺癌和乳腺癌患者中能够检出 50% 的患者病变^[16],而在未接受过治疗的原发性前列腺癌患者呈现出更高的检出率。结合组织病理学,影像学表现与 GRPR 表达水平之间存在很强的相关性^[17]。

在分子优化过程中,发现在螯合剂与多肽 N 端引入正电荷或者引入带正电荷的接头,可以改善体内药代动力学性质^[18]。接入带正电荷的 4-氨基-1-羧甲基-哌啶(Pip)接头的⁶⁸Ga-RM2 是开展临床试验最多的 PET 显像剂,IC₅₀为(7.7±3.3) nmol/L^[19]。临床结果表明,⁶⁸Ga-RM2 在前列腺癌患者中具有较好的耐受性,同时对原发性癌的诊断有较高的灵敏度、特异性和准确性(分别为 88%、81%和 83%)^[20],并且能检测出大多数转移性病灶。RM26 则是通过 PEGx 接头偶联而成,其在原发性前列腺癌患者中检测到的前列腺局限性病变与病理标本中 GRPR 表达情况密切相关,并且另外能够检出复发患者的骨和淋巴结转移病灶^[21]。

Lu 等^[22]通过将 BBN 第 13 和 14 号残基之间的肽键(-CO-NH-)还原为-CH₂-NH-,并使用氨基甲基苯胺-二乙醇酸(pAbzA-DIG)接头与 GRPR 靶向序列连接得到强效拮抗剂 ProBOMB1。研究显示,⁶⁸Ga-ProBOMB1[K_i=(3.97±0.76) nmol/L]较⁶⁸Ga-NeoBOMB1[K_i=(1.71±0.28) nmol/L]肿瘤摄取无太大差别,但肿瘤/血液比和肿瘤/肌肉比提高了 2.5 倍。为进一步减少探针在胰腺的摄取,使用相同的 GRPR 结合序列和独特的末端 LeuψPro-NH₂,以及通过阳离子 4-氨基-(1-羧甲基)-哌啶间隔物代替中性对氨基甲基苯胺-二乙醇酸间隔物,注射后 1 h 的生物分布显示新探针⁶⁸Ga-ProBOMB2 在非靶组织中的滞留量相比⁶⁸Ga-NeoBOMB1 明显降低^[23]。

4. ⁶⁴Cu-标记的 GRPR 药物。⁶⁴Cu 的半衰期为 12.7 h,其

通过 17.9% 正电子发射或者 43.1% 电子俘获衰变为⁶⁴Ni 或通过 39% β⁻ 衰变为⁶⁴Zn。⁶⁴Cu 可由反应堆或者回旋加速器生产,最广泛用于⁶⁴Cu 标记药物的螯合剂是具有悬挂臂的四氮杂大环配体,例如 DOTA、1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-tetraacetic acid, TETA)及其衍生物。2003 年,Rogers 等^[24]首次通过⁶⁴Cu 标记 BBN 类似物(DOTA-Aoc-BBN)用于 PET 显像,然而肝脏和胰腺的摄取均明显高于肿瘤($P < 0.05$),导致了较低的肿瘤/本底比。Yang 等^[25]研究了全长或截短的 BBN 类似物和 DOTA 或 DOTA-Aoc 连接剂的显像效果;数据表明,与 DOTA-Aca-BBN(7-14)类似物相比,全长化合物 DOTA-[Lys³]BBN 具有更高的结合亲和力、内化、保留率,在肿瘤、血液和尿液中更高的稳定性。

为提高肿瘤/本底比,Gourni 等^[26]基于 statine 序列 D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂,通过 PEG4 与 sarcophagine 衍生物 MeCOSar 进行 N 端修饰并用⁶⁴Cu 进行放射性标记,Sar 衍生物能与 Cu²⁺ 形成稳定的双阳离子配合物;其目标化合物⁶⁴Cu-LE1 的 PET 图像明显优于其他⁶⁴Cu 标记的 GRPR 肽类似物。Huynh 等^[27]随后对该化合物进行⁶⁷Cu 标记和治疗研究,对 PC-3 荷瘤小鼠进行高剂量(144 MBq)治疗,结果显示这一标记物能明显抑制肿瘤生长并提高生存率,且无明显毒性。

5. ¹⁸F-标记的 GRPR 药物。¹⁸F 是正电子核素(β⁺,99%),其半衰期适中(109.7 min),可由小型医用回旋加速器生产,图像质量高,是目前最常用的 PET 显像核素。¹⁸F 标记的 GRPR 药物开发研究主要集中在标记方法和靶向肽结构的优化方面。

Höhne 等^[28]开发了一步二叔丁基硅基标记法,但标记部分的亲脂性导致了较高的肝胆摄取,于是换用亲脂性较低的¹⁸F-for-N(CH₃)₃ 基团^[29],使 GRPR 的结合亲和力提高了 11 倍以上(IC₅₀ = 0.4 nmol/L)。多肽序列 Gln-Trp-Ala-Val-N-MeGly-His-Sta-Leu-NH₂ 也被筛选用于带正电荷(Arg-Ava)的¹⁸F-6b 和带负电荷[Ala(SO₃H)-Ava]的¹⁸F-7b 中,带负电荷的¹⁸F-7b 在前列腺肿瘤的摄取远高于¹⁸F-6b。在¹⁸F-7b 增加 1 个 L-[Ala(SO₃H)] 片段后得到¹⁸F-BAY86-4367^[30],其在 PC-3 肿瘤[(6.19±2.49) 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)]和胰腺[(36.84±4.29) %ID/g]中均有较高且持续的摄取。

McBride 等^[36]报道了 NOTA 螯合 Al-F 的标记方法,该方法标记速度快、产率高。Dijkgraaf 等^[31]使用 Al¹⁸F 标记方法对 NOTA-8-Aoc-BBN(7-14)NH₂ 进行¹⁸F 标记,并与⁶⁸Ga 标记的 NOTA-8-Aoc-BBN(7-14)NH₂ 进行比较。在 PC-3 荷瘤小鼠注射后 1 h,¹⁸F 标记的 BBN 肽肿瘤摄取[(2.15±0.55) %ID/g]明显高于⁶⁸Ga 标记的 BBN 肽[(1.24±0.26) %ID/g]。

二、治疗性核素标记的 GRPR 药物

¹⁷⁷Lu,β⁻核素,E_{βmax} = 0.497 MeV,半衰期 6.7 d,是目前最常用的靶向放射性治疗金属核素。¹⁷⁷Lu 放出的低能 γ 射线(E_γ = 113 keV 和 208 keV;丰度 6% 和 11%)能够进行 SPECT 显像和剂量评估。美国食品与药品监督管理局于 2022 年批准的¹⁷⁷Lu-PSMA-617(Pluvicto™)被用于治疗进行性 PSMA 阳性转移性去势抵抗性前列腺癌。

强效 GRPR 激动剂 AMBA,即 DOTA-Gly-4-氨基苯甲酰基-BBN(7-14),通过 Gly-4-氨基苯甲酰基接头与 BBN(7-14)的 Gln 偶联。¹⁷⁷Lu-AMBA 在具有不同 GRPR 表达水平的前列腺癌小鼠肿瘤模型中(PC3, LNCaP 和 DU145)具有治疗潜力^[32],但在 I 期试验研究中,高剂量的肽(1.4~4.0 μg/kg)引起了严重的不良反应,因此被终止。

一些药物具有诊疗一体化的特征。诊断型药物⁶⁸Ga-RM2 对应的¹⁷⁷Lu-RM2 能够对去势抵抗性前列腺癌患者在没有任何其他治疗方案的情况下进行治疗。Kurth 等^[33]对¹⁷⁷Lu-RM2 进行了首次人体剂量测定,1 组转移性去势抵抗性前列腺癌患者在接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗后由于 PSMA 表达不足或 PSMA 积累较低转而使用¹⁷⁷Lu-RM2。所有患者对治疗的耐受性良好,未观察到任何不良反应,接受最高吸收剂量的关键器官是胰腺[(1.08±0.44) Gy/GBq],肿瘤病灶平均剂量为(6.20±3.00) Gy/GBq。

由于 RM2 的代谢不稳定性,Günther 等^[34]利用 α-甲基-L-色氨酸(α-Me-L-Trp)取代 L-Trp8,得到了 AMTG。¹⁷⁷Lu-AMTG 显示出与¹⁷⁷Lu-RM2 相似的低内化率,但 GRPR 亲和力较高,IC₅₀ 为 3.0~4.7 nmol/L,亲脂性略微增加并且体外和体内稳定性明显提高。SPECT/CT 显像结果表明,¹⁷⁷Lu-AMTG 在肿瘤组织中清除较慢,相应的 DOTAGA 类似物¹⁷⁷Lu-AMTG2 没有显示出比其更进一步的有益效果。¹⁷⁷Lu-AMTG 优越的代谢稳定性,使其成为极具潜力的靶向 GRPR 放射性配体治疗的药物^[34]。

前述⁶⁸Ga-ProBOMB1 相比于⁶⁸Ga-NeoBOMB1 具有更好的显像效果,Rousseau 等^[35]研究了用¹⁷⁷Lu 代替⁶⁸Ga 的效果,生物分布结果显示,¹⁷⁷Lu-ProBOMB1 在所有时间点肿瘤摄取均低于¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1。比较¹⁷⁷Lu-ProBOMB2 和¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1 在 1 h 时间点的生物分布,观察到与⁶⁸Ga-ProBOMB2 相似的结果;不同的是,¹⁷⁷Lu-ProBOMB2 的肿瘤摄取明显高于¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1。另外,与已发表的¹⁷⁷Lu 标记的 NeoBOMB1 和 ProBOMB1 数据相比,成年男性患者在接受¹⁷⁷Lu-ProBOMB2 治疗后,许多关键器官的预测剂量要低得多,例如预计在男性患者中胰腺平均接受的¹⁷⁷Lu-ProBOMB2 剂量比¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1 大约低 100 倍^[23]。

三、总结与展望

综上,基于 BBN 类似物发展的靶向 GRPR 高表达的肿瘤诊疗药物得到了广泛研究,尤其是在 PSMA 阴性的前列腺癌诊疗中起到了很大的补充作用。上述分子中进入临床试验的分别有⁶⁸Ga-NOTA-RM26(I 期)、⁶⁸Ga-RM2(III 期)、⁶⁴Cu-SAR-BBN(II 期)、⁶⁷Cu-SAR-BBN(II 期)。目前临床应用前景最好的诊断性探针主要为⁶⁸Ga 标记的 PET 探针,其中⁶⁸Ga-RM2 已经处于临床试验 III 期,在临床诊断中表现出良好的灵敏度,具有较高的肿瘤检出率。治疗性核素标记的 GRPR 药物方面,目前进展最快的是处于临床试验 II 期的⁶⁷Cu-SAR-BBN。由于治疗性药物对分子的药代动力学性质、安全性要求更高,发展肿瘤摄取更高、背景代谢更快的分子仍然是当下最紧急的任务,也是发展更多临床治疗药物的重要基石。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 宋浩辉:研究实施、论文撰写;徐梦欣、马旭倩:论文修改;蔡杰、何超、刘冰琳、苏琪:统计学分析;刘志博:研究指导

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33. DOI:10.3322/caac.21708.
- [2] 朱华,任亚楠,杨志.中国智造:新型¹⁸F标记PSMA PET探针及其在前列腺癌中的临床转化[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(4): 193-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230302-00049.
Zhu H, Ren YN, Yang Z. Made with wisdom: novel ¹⁸F labeled PSMA PET probes and clinical translation in prostate cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(4): 193-195. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230302-00049.
- [3] 陈若华,黄钢,刘建军. PSMA 诊疗一体化技术助力前列腺癌进入精准诊疗时代[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(9): 513-515. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240702-00241.
Chen RH, Huang G, Liu JJ. PSMA-based theranostic technology advances prostate cancer management towards a new era of precision diagnosis and treatment [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(9): 513-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240702-00241.
- [4] Dorff TB, Fanti S, Farolfi A, et al. The evolving role of prostate-specific membrane antigen-based diagnostics and therapeutics in prostate cancer [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39: 321-330. DOI:10.1200/EDBK_239187.
- [5] Ye S, Li H, Hu K, et al. Radiosynthesis and biological evaluation of ¹⁸F-labeled bispecific heterodimer targeted dual gastrin-releasing peptide receptor and prostate-specific membrane antigen for prostate cancer imaging [J]. *Nucl Med Commun*, 2022, 43(3): 323-331. DOI:10.1097/MNM.0000000000001520.
- [6] Körner M, Waser B, Rehmann R, et al. Early over-expression of GRP receptors in prostatic carcinogenesis [J]. *Prostate*, 2014, 74(2): 217-224. DOI:10.1002/pros.22743.
- [7] 袁佳琪,李迺曦,刘杜娟,等.靶向前列腺癌胃泌素释放肽受体⁶⁸Ga-DOTAPEG 4-BBN PET 显像研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(5): 303-308. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231106-00097.
Yuan JQ, Li YX, Liu DJ, et al. Gastrin-releasing peptide receptor targeted PET imaging of ⁶⁸Ga-DOTA-PEG 4-BBN for prostate cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(5): 303-308. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231106-00097.
- [8] Mansi R, Fleischmann A, Mäcke HR, et al. Targeting GRPR in urological cancers—from basic research to clinical application [J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10(4): 235-244. DOI:10.1038/nrurol.2013.42.
- [9] Igaru A. Will GRPR compete with PSMA as a target in prostate cancer? [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(12): 1883-1884. DOI:10.2967/jnumed.117.198192.
- [10] Jensen RT, Battey JF, Spindel ER, et al. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states [J]. *Pharmacol Rev*, 2008, 60(1): 1-42. DOI:10.1124/pr.107.07108.
- [11] Van de Wiele C, Dumont F, Vanden Broecke R, et al. Technetium-99m RP527, a GRP analogue for visualisation of GRP receptor-expressing malignancies: a feasibility study [J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(11): 1694-1699. DOI:10.1007/s002590000355.
- [12] Nock BA, Nikolopoulou A, Galanis A, et al. Potent bombesin-like peptides for GRP-receptor targeting of tumors with ^{99m}Tc: a preclinical study [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(1): 100-110. DOI:10.1021/jm049437y.
- [13] Mather SJ, Nock BA, Maina T, et al. GRP receptor imaging of prostate cancer using [^{99m}Tc] Demobesin 4: a first-in-man study [J]. *Mol Imaging Biol*, 2014, 16(6): 888-895. DOI:10.1007/s11307-014-0754-z.
- [14] Cescato R, Maina T, Nock B, et al. Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(2): 318-326. DOI:10.2967/jnumed.107.045054.
- [15] Mitran B, Varasteh Z, Selvaraju RK, et al. Selection of optimal chelator improves the contrast of GRPR imaging using bombesin analogue RM26 [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2124-2134. DOI:10.3892/ijo.2016.3429.
- [16] Maina T, Bergsma H, Kulkarni HR, et al. Preclinical and first clinical experience with the gastrin-releasing peptide receptor-antagonist [⁶⁸Ga]SB3 and PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(5): 964-973. DOI:10.1007/s00259-015-3232-1.
- [17] Bakker IL, Fröberg AC, Busstra MB, et al. GRPr antagonist ⁶⁸Ga-SB3 PET/CT imaging of primary prostate cancer in therapy-naïve patients [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(11): 1517-1523. DOI:10.2967/jnumed.120.258814.
- [18] Varasteh Z, Rosenström U, Velikyan I, et al. The effect of mini-PEG-based spacer length on binding and pharmacokinetic properties of a ⁶⁸Ga-labeled NOTA-conjugated antagonistic analog of bombesin [J]. *Molecules*, 2014, 19(7): 10455-10472. DOI:10.3390/molecules190710455.
- [19] Mansi R, Wang X, Forrer F, et al. Development of a potent DOTA-conjugated bombesin antagonist for targeting GRPr-positive tumours [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(1): 97-107. DOI:10.1007/s00259-010-1596-9.
- [20] Kähkönen E, Jambor I, Kempainen J, et al. *In vivo* imaging of prostate cancer using [⁶⁸Ga]-labeled bombesin analog BAY86-7548 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5434-5443. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-3490.
- [21] Zhang J, Niu G, Fan X, et al. PET using a GRPR antagonist ⁶⁸Ga-RM26 in healthy volunteers and prostate cancer patients [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 922-928. DOI:10.2967/jnumed.117.198929.
- [22] Lau J, Rousseau E, Zhang Z, et al. Positron emission tomography imaging of the gastrin-releasing peptide receptor with a novel bombesin analogue [J]. *ACS Omega*, 2019, 4(1): 1470-1478. DOI:10.1021/acsomega.8b03293.
- [23] Bratanovic IJ, Zhang C, Zhang Z, et al. A radiotracer for molecular imaging and therapy of gastrin-releasing peptide receptor-positive prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 424-430. DOI:10.2967/jnumed.120.257758.
- [24] Rogers BE, Bigott HM, McCarthy DW, et al. MicroPET imaging of a gastrin-releasing peptide receptor-positive tumor in a mouse model of human prostate cancer using a ⁶⁴Cu-labeled bombesin analogue [J]. *Bioconjug Chem*, 2003, 14(4): 756-763. DOI:10.1021/bc034018l.
- [25] Yang YS, Zhang X, Xiong Z, et al. Comparative *in vitro* and *in vivo* evaluation of two ⁶⁴Cu-labeled bombesin analogs in a mouse model of human prostate adenocarcinoma [J]. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(3): 371-380. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2005.12.011.
- [26] Gourni E, Del Pozzo L, Kheirallah E, et al. Copper-64 labeled macrobicyclic sarcophagine coupled to a GRP receptor antagonist shows great promise for PET imaging of prostate cancer [J]. *Mol*

- Pharm, 2015, 12(8): 2781-2790. DOI:10.1021/mp500671j.
- [27] Huynh TT, van Dam EM, Sreekumar S, et al. Copper-67-labeled bombesin peptide for targeted radionuclide therapy of prostate cancer [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(6): 728. DOI:10.3390/ph15060728.
- [28] Höhne A, Mu L, Honer M, et al. Synthesis, ¹⁸F-labeling, and *in vitro* and *in vivo* studies of bombesin peptides modified with silicon-based building blocks[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19(9): 1871-1879. DOI:10.1021/bc800157h.
- [29] Mu L, Honer M, Becaud J, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of novel ¹⁸F-labeled bombesin analogues for targeting GRPR-positive tumors[J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21(10): 1864-1871. DOI:10.1021/bc100222u.
- [30] Honer M, Mu L, Stellfeld T, et al. ¹⁸F-labeled bombesin analog for specific and effective targeting of prostate tumors expressing gastrin-releasing peptide receptors[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(2): 270-278. DOI:10.2967/jnumed.110.081620.
- [31] Dijkgraaf I, Franssen GM, McBride WJ, et al. PET of tumors expressing gastrin-releasing peptide receptor with an ¹⁸F-labeled bombesin analog[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(6): 947-952. DOI:10.2967/jnumed.111.100891.
- [32] Maddalena ME, Fox J, Chen J, et al. ¹⁷⁷Lu-AMBA biodistribution, radiotherapeutic efficacy, imaging, and autoradiography in prostate cancer models with low GRP-R expression[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(12): 2017-2024. DOI:10.2967/jnumed.109.064444.
- [33] Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, et al. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist [¹⁷⁷Lu]Lu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(1): 123-135. DOI:10.1007/s00259-019-04504-3.
- [34] Günther T, Deiser S, Felber V, et al. Substitution of l-tryptophan by α-methyl-l-tryptophan in ¹⁷⁷Lu-RM2 results in ¹⁷⁷Lu-AMTG, a high-affinity gastrin-releasing peptide receptor ligand with improved *in vivo* stability[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(9): 1364-1370. DOI:10.2967/jnumed.121.263323.
- [35] Rousseau E, Lau J, Zhang Z, et al. Comparison of biological properties of [¹⁷⁷Lu]Lu-ProBOMB1 and [¹⁷⁷Lu]Lu-NeoBOMB1 for GRPR targeting[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2020, 63(2): 56-64. DOI:10.1002/jlcr.3815.
- [36] McBride WJ, Sharkey RM, Karacay H, et al. A novel method of ¹⁸F radiolabeling for PET[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(6): 991-998. DOI:10.2967/jnumed.108.060418.

(收稿日期:2023-03-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志2年内将拒绝其发表,并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社