

靶向前列腺特异性膜抗原含脲类PET显像剂的研究进展

朱虹^{1,2},汪会²,司宏伟²,张丹²,陈灯运² 综述 代鹏飞^{1,2}审校
(安徽医科大学第一附属医院¹呼吸与危重症医学科、²核医学科,合肥 230022)

摘要 前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,具有起病隐匿、早期无症状或者症状不明显、病因及发病机制复杂、潜伏期长等特征,因此实现其早期诊断和治疗对患者预后具有十分重要的意义。前列腺特异性膜抗原(PSMA)是一种几乎在所有原发性和转移性前列腺癌细胞膜上均高表达的Ⅱ型跨膜糖蛋白,是前列腺癌显像和治疗的理想靶点。近年来,随着基于含脲类PSMA小分子正电子发射计算机断层显像(PET)诊断类放射性药物(⁶⁸Ga-PSMA-11、¹⁸F-PSMA-1007)的获批上市,使得正电子发射计算机断层显像/计算机断层成像(PET-CT)在前列腺癌患者中的早期诊断和精准分期焕发出新的潜能。因此,本文主要对含脲类PSMA PET显像剂的研究进展进行总结,发现其存在肾脏、泪腺、唾液腺等非靶组织摄取等缺陷。因此,进一步优化其结构,减少非靶组织的摄取,为治疗类放射性核素药物的标记提供便捷,从而达到诊疗一体化的目的,是该领域重要的发展方向。

关键词 前列腺癌;前列腺特异性膜抗原;正电子发射断层显像;PET显像剂;含脲类;¹⁸F;⁶⁸Ga

中图分类号 R737.25

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)02-0369-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.02.025

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,最新全球癌症统计数据表明^[1],2022年全球有146.7万前列腺癌新发病例,占总新发病例的7.3%,仅次于肺癌、乳腺癌和结直肠癌,位居第4;有39.7万前列腺癌死亡病例,占总死亡病例的4.1%,位居第8。近期,James et al^[2]发表在《The Lancet》上关于前列腺癌的重大预测报告,推测全球前列腺癌新发病例数将从2020年的140万增加到2040年的290万例。近年来,随着我国人口老龄化加剧、饮食和生活习惯等原因,我国前列腺癌发病率和病死率呈现逐年上升的趋势。国家癌症中心最新数据显示^[3],2022年我国前列腺癌新发病例13.4万,占男性总新发病例的5.3%,位居第6;前列腺癌死亡病例有4.8万,占总死亡病例的2.9%,位居第8。由于其起病隐匿、进展相对缓慢、早期无症状或者症状不明显,且前列腺癌早期发病阶段与尿道炎症症状相似,导致我国前列腺癌初诊病例以临

床中晚期居多,患者的总体预后较差^[4]。同时,前列腺癌具有病因及发病机制复杂、潜伏期长、病理表现多样性等特征^[5],其有效治疗仍面临较大的临床挑战,因此早期诊断和治疗对前列腺癌患者预后具有十分重要的意义。

1 前列腺癌诊断概述

当前,临床上常规采用血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA)检查、直肠超声(transrectal ultrasound,TRUS)引导下前列腺穿刺活检病理诊断、计算机断层成像(computed tomography,CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)以及在分子水平上进行功能成像的单光子发射计算机断层显像/计算机断层成像(single-photon emission computed tomography/computed tomography,SPECT/CT)和正电子发射计算机断层显像/计算机断层成像(positron emission computed tomography/computed tomography,PET/CT)等诊断方法。然而相关研究表明^[6],TRUS对前列腺癌原发灶的检出率仅为50.3%,MRI对前列腺癌原发灶的灵敏度仅为60%~80%,ECT骨扫描对检出骨转移灶的灵敏度仅为59%,传统的影像学检查方法已无法满足前列腺癌的早期诊断和精准分期。

前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen,PSMA)是一种具有叶酸水解酶和羧肽

2025-10-09 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81801736);安徽省自然科学基金项目(编号:2408085MH204、2108085QH355);安徽医科大学基础与临床合作研究提升计划(编号:2023xkjT026)

作者简介:朱虹,女,本科;

代鹏飞,男,助理研究员,硕士生导师,通信作者,E-mail:

daipf57@mail.ustc.edu.cn

酶的Ⅱ型跨膜糖蛋白,在几乎所有的原发性和转移性前列腺癌细胞膜上高表达,是前列腺癌显像和治疗的理想靶点^[7]。近年来,随着PSMA PET-CT的临床推广,尤其是基于PSMA小分子PET诊断类放射性药物(⁶⁸Ga-PSMA-11)的获批上市,使得PET-CT在原发性前列腺癌、生化复发前列腺癌(biochemical recurrence prostate cancer, BCR PCa)、去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)、转移性CRPC前列腺癌(metastatic CRPC, mCRPC)患者的早期诊断和精准分期焕发出新的潜能^[8]。因此,本文主要对含脲类PSMA PET显像剂领域的研究进展进行总结,以期开发出新型PSMA放射性显像剂提供帮助。

2 PSMA 及其小分子抑制剂

PSMA 又称叶酸水解酶 I (folate hydrolase, FOLH1)或谷氨酸羧肽酶Ⅱ (Glutamate carboxypeptidase Ⅱ, GCP Ⅱ),是1987年Horoszewicz等人在前列腺癌细胞系LNCaP中发现的一种细胞表面糖蛋白^[9]。PSMA是一种Ⅱ型跨膜结合糖蛋白,其编码基因位于由FOLH1基因编码的11号染色体上,主要由含有19个胞内氨基酸残基的胞内结构域、24个跨膜氨基酸残基的跨膜结构域和707个胞外氨基酸残基的胞外结构域,共计750个氨基酸残基构成^[10]。胞外结构域和胞内结构域具有多个配体结合位点,可与相应的抗体及其片段、小分子抑制剂等配体结合。PSMA的单晶结构显示胞外结构域由蛋白酶部分、顶端部分和螺旋形部分组成,构成了含有一个双核锌位点和部分极性氨基酸残基的凹陷结构,底部可与谷氨酸类似物特异性结合。正常组织中,PSMA主要表达于前列腺上皮细胞(表达水平很低)和非前列腺组织(泪腺、唾液腺、肾脏、十二指肠、神经系统等),当发生癌变时,PSMA外迁至细胞膜表面形成膜结合蛋白^[11]。与正常的前列腺组织相比,前列腺癌组织中PSMA的表达水平升高至100~1 000倍,同时PSMA的表达水平与前列腺癌的发生、发展、侵袭、转移、分期、再分期、治疗和疗效评价密切相关,因此是前列腺癌显像和治疗的重要靶点^[12]。

1996年,美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准第一个基于PSMA靶点的放射性诊断药物ProstaScint用于前列腺癌软组织的SPECT显像^[13]。ProstaScint抗体存在分子量大、肿

瘤穿透性差等问题,然而ProstaScint作用于PSMA胞内结构域,导致其无法有效作用于胞内结构域。因此,ProstaScint主要用于前列腺癌坏死组织的显像,不能用于前列腺癌骨转移显像^[14-15]。相比于抗体,PSMA小分子药物具有分子量小、药代动力学良好等优点,并且其识别位点位于胞外结构域,与识别位点特异性结合后迅速发生内化至细胞质或溶酶体,而未被结合的PSMA小分子药物被机体代谢清除,有效降低了背景信号。近年来,已经开发了一系列PSMA小分子抑制剂,依据结构特征主要分为以下三大类(见图1):①含磷类化合物(磷酸盐、磷酸酯和磷酸胺类)^[16];②含硫类化合物(硫醇、磺胺类)^[17];③含脲类化合物(谷氨酸-脲类衍生物)^[18]。由于含磷类化合物极性大不利于透过细胞膜且药代动力学较差,限制了其临床应用。含硫类化合物虽然显著增强了膜通透性,但是亲和性不高,体内稳定性差,也限制了其进一步临床应用。直至含脲类化合物的出现,极大地改变了PSMA小分子放射性药物的研发方向,成为此后PSMA放射性药物主流发展方向。本文主要从不同放射性核素标记含脲类PSMA放射性药物的角度进行总结。

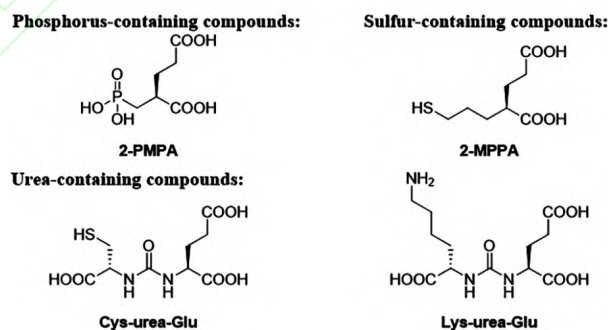


图1 PSMA小分子抑制剂化学结构式图

Fig. 1 Chemical structure diagram of the small molecule inhibitors of PSMA

3 PSMA 含脲类PET显像剂

3.1 ¹¹C标记的PSMA含脲类PET显像剂 2002年, Pomper et al^[19]基于半胱氨酸-脲-谷氨酸(cysteine-urea-glutamic acid, Cys-urea-Glu)骨架对其中半胱氨酸的巯基进行放射性甲基化(¹¹CH₃),首次完成了基于含脲基PSMA放射性PET显像剂¹¹C-DCMC(图2)的合成,用于GCPⅡ的PET成像,荷瘤鼠生物分布实验显示病灶组织器官摄取率可达(33.0 ± 5.1)每克组织百分注射剂量率(percentage

of injection dose rate per gram of tissue, % ID/g)。2005年, Foss et al^[20]将¹¹C-DCMC应用于前列腺癌的PET显像中,¹¹C-DCMC在PSMA阳性模型(LNCaP)中展现出优异的亲和性,在乳腺癌模型和PSMA阴性模型(PC-3)中的摄取低。然而¹¹C的半衰期仅为20 min,不利于临床转化。

3.2 ¹⁸F标记的PSMA含脲类PET显像剂 放射性核素¹⁸F具有合适的半衰期(109.8 min),同时衰变产生的射线中97%为正电子衰变射线(β^+),无 γ 射线。产生的正电子能量较低,最高能量只有0.635 MeV,平均能量为0.25 MeV,在组织中湮灭距离仅为2.4 mm,获得的PET图像分辨率高,是临床最理想的正电子显像核素^[21]。

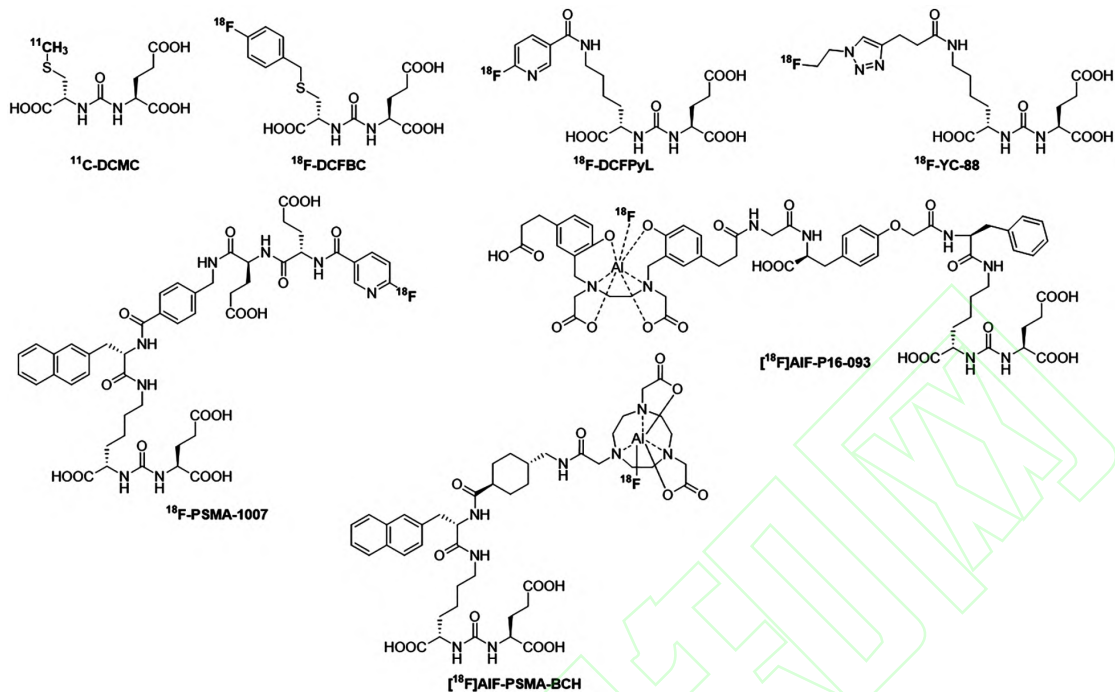
为了解决¹¹C-DCMC的缺陷,2008年, Mease et al^[22]基于Cys-urea-Glu骨架,合成了第一个¹⁸F标记的PSMA放射性药物¹⁸F-DCFBC(图2);在注射120 min时,人前列腺癌细胞PC3-PIP(PSMA阳性)荷瘤鼠生物分布实验显示病灶组织摄取率可达 $(8.16 \pm 2.55)\%$ ID/g,非靶组织清除快,肿瘤/肌肉比值达20:1;后续的临床试验显示¹⁸F-DCFBC与血清白蛋白结合力较强,导致药物的血液清除率较低、血池本底高,造成了靶/非靶比值低。为了优化¹⁸F-DCFBC的性质,Chen et al^[23]使用Lys-urea-Glu作为核心药效骨架,利用赖氨酸的氨基与6-[¹⁸F]氟代烟酸2,3,5,6-四氟苯基酯(6-[¹⁸F]fluoronicotinic acid 2,3,5,6-tetrafluorophenyl ester, ¹⁸F-Py-TFP)通过缩合反应制备得到了第二代¹⁸F标记的PSMA放射性药物吡氟司他(piflufolostat, ¹⁸F-DCFPyL)(图2)。相比于¹⁸F-DCFBC, ¹⁸F-DCFPyL与PSMA的亲和力更强,抑制常数(inhibition constant, Ki) = (1.1 ± 0.1) nmol/L,病灶处的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})可达100,同时在非靶组织中的清除率更高^[24-25]。2021年, FDA批准¹⁸F-DCFPyL(商品名: piflufolostat F-18)用于前列腺癌的PET显像药物,值得注意的是¹⁸F-DCFPyL是首个FDA批准的¹⁸F标记的PSMA-PET前列腺癌显像剂。其多步制备过程(缩合反应和脱保护基两步反应)导致最终仅以 $(2.8 \pm 1.2)\%$ 的放射化学产率得到¹⁸F-DCFPyL,为此Chen et al^[26]通过点击反应制备了第三代¹⁸F标记的PSMA显像类放射性药物¹⁸F-YC-88,放射化学产率提高到 $(14.0 \pm 1.0)\%$ 。相比于¹⁸F-DCFPyL, ¹⁸F-YC-88的Ki仅为12.9 nmol/L,但其肾脏摄取低,非靶组织清除快,目前¹⁸F-YC-88仍

在临床试验研究阶段。

2017年, Cardinale et al^[27]使用¹⁸F-Py-TFP与Lys-urea-Glu氨基脲类衍生物通过缩合反应和脱保护基两步以5%~10%的放射化学产率得到新一代¹⁸F标记的PSMA显像类放射性药物¹⁸F-PSMA-1007(图2),虽然¹⁸F-PSMA-1007与PSMA的Ki亲和力仅为 (6.7 ± 1.7) nmol/L,但细胞实验显示¹⁸F-PSMA-1007与LNCaP特异性结合,其内化率高达 $57\% \pm 6\%$ 。相比于¹⁸F-DCFPyL和⁶⁸Ga-PSMA-11, ¹⁸F-PSMA-1007的血池和膀胱背景低,有利于前列腺癌患者局部复发和盆腔淋巴结转移灶的检出。同时,临床试验表明在PSA ≤ 0.5 ng/mL和前列腺癌生化复发的患者中, ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT比⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT有更好的病灶检出率。

¹⁸F-DCFBC、¹⁸F-DCFPyL和¹⁸F-PSMA-1007均需要使用医用回旋加速器和自动化合成模块合成,并且制备过程繁琐,不利于临床推广。因此,研究者们采用¹⁸F-氟化铝(¹⁸F-AlF)络合标记的方法简化合成过程,实现药盒化制备。2021年,美国宾夕法尼亚大学Zha et al^[28]和Zhao et al^[29-30]使用¹⁸F-AlF络合标记实现了[¹⁸F]AlF-P16-093的高效和简单的放射性合成(图2),[¹⁸F]AlF-P16-093在前列腺癌PSMA阳性模型中显示出良好的体内药代动力学和优异的PSMA靶向特性。在¹⁸F-AlF络合标记领域,北京大学肿瘤医院Liu et al^[31]成功研制出了[¹⁸F]AlF-PSMA-BCH放射性药物(图2),初步临床试验表明其可用于前列腺癌患者的早期诊断、分期和预后监测等,正在进行临床试验研究。

3.3 ⁶⁸Ga标记的PSMA含脲类PET显像剂 ⁶⁸Ga来源方便,由锗镓发生器盐酸淋洗获得,易于在临床上推广。2012年, Eder et al^[32]使用N,N'-双[2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺-N,N'-二乙酸(N,N'-bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl) benzyl] ethylene-diamine-N,N'-diacetic acid, HBED-CC)作为双功能螯合剂,将⁶⁸Ga与Lys-urea-Glu的核心药效骨架偶联制备了⁶⁸Ga-PSMA-11(图3);研究结果表明,HBED-CC的引入显著增加了分子的脂溶性,⁶⁸Ga-PSMA-11具有血液和非靶组织清除快、肝脏摄取低、肿瘤和肝脏特异性摄取高的特性。临床数据表明⁶⁸Ga-PSMA-11适用于前列腺癌早期诊断和复发性前列腺癌的监测。2020年,美国FDA批准⁶⁸Ga-PSMA-11上市用于前列腺癌早期和复发性诊断,值得指出的是⁶⁸Ga-PSMA-11是首个FDA批准用于前列腺癌

图2 基于脲基骨架的¹¹C和¹⁸F标记PSMA放射性PET显像剂Fig. 2 ¹¹C and ¹⁸F-labeled PSMA radiopharmaceuticals based on urea-based framework for PET imaging

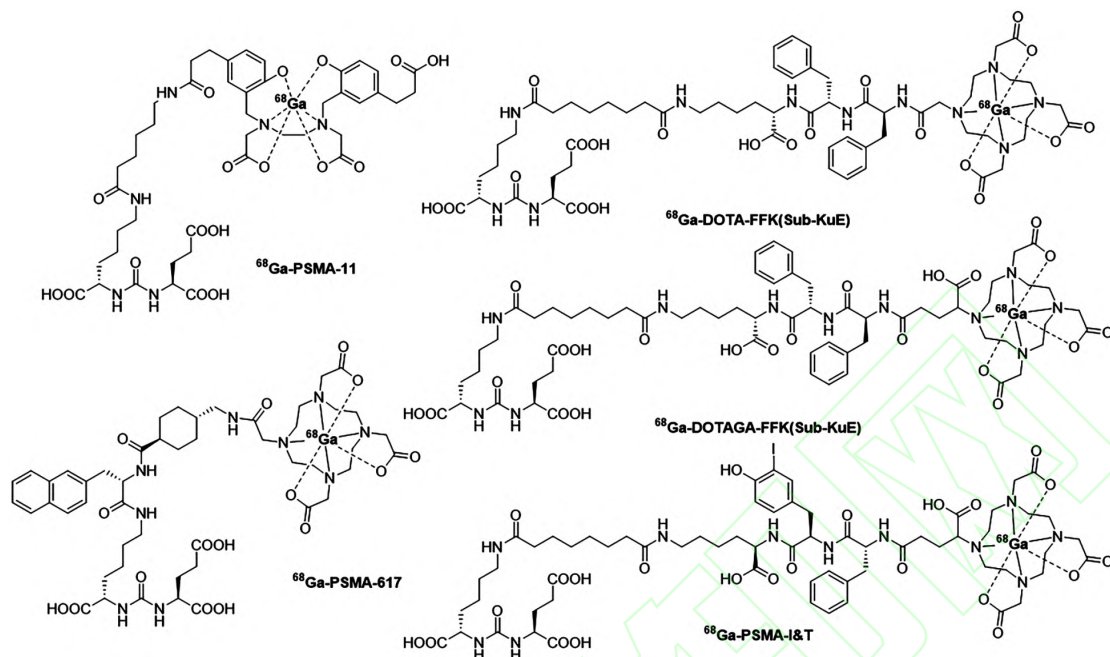
PSMA阳性患者的放射性PET显像剂。

由于HBED-CC无法与治疗性核素(¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac等)螯合,PSMA-11无法实现前列腺癌的诊疗一体化应用。2014年Weineisen et al^[33]以1,4,7,10-四氮杂环十二烷-*N*,*N'*,*N*,*N'*-四羧酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-*N*,*N'*,*N*,*N'*-tetraacetic acid, DOTA)和2-(4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基)戊二酸(2-(4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl) pentanedioic acid, DOTAGA)为螯合剂合成了⁶⁸Ga-DOTA-FFK (Sub-KuE)、⁶⁸Ga-DOTAGA-FFK (Sub-KuE)及其非对映异构体⁶⁸Ga-DOTAGA-ffk (Sub-KuE)(图3);研究结果显示,含有DOTAGA螯合剂的放射性药物表现出更好的亲水性和亲和力。其中⁶⁸Ga-DOTAGA-ffk (Sub-KuE)在LNCaP荷瘤小鼠中表现出良好的药代动力学、非特异性摄取低和高肿瘤滞留率,并且D-型氨基酸的替换策略有效解决了L-型氨基酸快速代谢导致的体内不稳定问题。在⁶⁸Ga-DOTAGA-ffk (Sub-KuE)的研究基础上,为了进一步提高亲水性和亲和力,Weineisen et al^[34]将ffk (Sub-KuE)结构中的一个D-苯丙氨酸替换成3-碘-D-酪氨酸制备了⁶⁸Ga-DOTAGA-(I-y)fk (Sub-KuE),即⁶⁸Ga-PSMA-I&T(图3)。3-碘-D-酪氨酸的引入有效增加了药物分子与远端结合位点的相互作用力,

提高了亲和力,⁶⁸Ga-PSMA-I&T与PSMA的半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)值达(9.3 ± 3.3) nmol。总之,⁶⁸Ga-PSMA-I&T为前列腺癌的诊疗一体化带来了新的契机。

2015年,Benešová et al^[35]在Lys-urea-Glu的药效基团与双功能螯合剂DOTA间引入了萘环合成了新一代PSMA放射性药物⁶⁸Ga-PSMA-617(图3),并且研究结果显示,⁶⁸Ga-PSMA-617对LNCaP细胞具有高结合亲和力Ki=(2.34 ± 2.94) nmol/L和内化率、肿瘤摄取时间长、肾脏清除率高和高肿瘤背景比值等特性,在注射24 h,肿瘤与血液和肿瘤与肌肉比为1 058和529。高肿瘤摄取、低脾脏积聚和快肾脏清除效率为治疗型PSMA放射性药物¹⁷⁷Lu-PSMA-617的获批上市奠定了基础。

为了进一步简化⁶⁸Ga放射性标记步骤,Young et al^[36]和Saini et al^[37]使用三(羟基吡啶酮)[tris(hydroxypyridinone), THP]作为双功能螯合剂构建了THP-PSMA。通过简单的、基于试剂盒的一步式标记过程即可获得PSMA放射性药物⁶⁸Ga-THP-PSMA,合成后无需纯化,即可在几分钟内完成基于试剂盒的标记,放射化学纯度超过95%。实验^[36-37]表明,⁶⁸Ga-THP-PSMA与⁶⁸Ga-PSMA-11体内性质相似。

图3 基于脲基骨架的 ^{68}Ga 标记PSMA放射性PET显像剂Fig. 3 ^{68}Ga -labeled PSMA radiopharmaceutical based on urea-based framework for PET imaging

4 总结和展望

PSMA是前列腺癌显像和治疗的理想靶点。近年来,基于Cys-urea-Glu和Lys-urea-Glu结构的PSMA小分子放射性药物的发展显著提高了前列腺癌患者的早期诊断率。随着FDA批准诺华公司基于PSMA的放射配体疗法 ^{177}Lu -PSMA-617的上市,基于PSMA靶点的小分子放射性药物已经从单一的显像时代走向了精准诊疗一体化时代。然而,含脲类小分子放射性药物依旧存在肾脏、泪腺、唾液腺等非靶组织摄取等缺陷。 ^{11}C 标记的PSMA显像剂,由于半衰期短,不利于临床推广应用; ^{18}F 标记的PSMA显像剂存在标记步骤复杂,且放化产率不高,如何简化标记步骤及提高放化产率是未来的研究方向; ^{68}Ga 标记的PSMA显像剂目前应用最简便,未来应进一步改进化学结构,减少非靶组织的摄取,为治疗类放射性核素药物的标记提供便捷,从而达到诊疗一体化的目的。本文综述了PSMA含脲类PET显像剂领域研究进展,以期开发出新型诊疗一体化PSMA放射性显像剂提供帮助。

参考文献

[1] Siegel R L, Kratzer T B, Giaquinto A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75 (1) : 10-45. doi: 10.3322/caac.21871.

[2] James N D, Tannock I, N'Dow J, et al. The lancet commission

on prostate cancer: planning for the surge in cases [J]. Lancet, 2024, 403 (10437) : 1683-722. doi: 10.1016/S0140-6736 (24) 00651-2.

[3] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4 (1) : 47-53. doi: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[4] 徐凌凡, 梁朝朝. 去势抵抗型前列腺癌治疗新进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49 (2) : 276-9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2014.02.037.

[4] Xu L F, Liang Z Z. New progress in the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. Acta Univ Med Anhui, 2014, 49 (2) : 276-9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2014.02.037.

[5] 邢星, 成少平, 熊鹰, 等. miR-181c-5p调控BIRC5对前列腺癌细胞生物学行为的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59 (9) : 1543-50. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.09.008.

[5] Xing X, Cheng S P, Xiong Y, et al. Effects of miR-181c-5p on biological behaviors of prostate cancer cells by regulating BIRC5 [J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59 (9) : 1543-50. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.09.008.

[6] Mottet N, van den Bergh R C N, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent [J]. Eur Urol, 2021, 79 (2) : 243-62. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.

[7] Silver D A, Pellicer I, Fair W R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues [J]. Clin Cancer Res, 1997, 3 (1) : 81-5.

[8] Hennrich U, Eder M. ^{68}Ga Ga-PSMA-11: the first FDA-

- approved ^{68}Ga -radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(8): 713. doi: 10.3390/ph14080713.
- [9] Horoszewicz J S, Kawinski E, Murphy G P. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 1987, 7(5B): 927-35.
- [10] Leek J, Lench N, Maraj B, et al. Prostate-specific membrane antigen: evidence for the existence of a second related human gene [J]. *Br J Cancer*, 1995, 72(3): 583-8. doi: 10.1038/bjc.1995.377.
- [11] Minner S, Wittmer C, Graefen M, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer [J]. *Prostate*, 2011, 71(3): 281-8. doi: 10.1002/pros.21241.
- [12] Sokoloff R L, Norton K C, Gasior C L, et al. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine [J]. *Prostate*, 2000, 43(2): 150-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(20000501)43:2<150::aid-pros10>3.0.co;2-b.
- [13] Bander N H. Technology insight: monoclonal antibody imaging of prostate cancer [J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2006, 3(4): 216-25. doi: 10.1038/ncpuro0452.
- [14] Ruggiero A, Holland J P, Hudolin T, et al. Targeting the internal epitope of prostate-specific membrane antigen with ^{89}Zr -7E11 immuno-PET [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(10): 1608-15. doi: 10.2967/jnumed.111.092098.
- [15] Troyer J K, Feng Q, Beckett M L, et al. Biochemical characterization and mapping of the 7E11-C5.3 epitope of the prostate-specific membrane antigen [J]. *Urol Oncol*, 1995, 1(1): 29-37. doi: 10.1016/1078-1439(95)00004-2.
- [16] Majer P, Jackson P F, Delahanty G, et al. Synthesis and biological evaluation of thiol-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II: discovery of an orally active GCP II inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(10): 1989-96. doi: 10.1021/jm020515w.
- [17] Eiber M, Fendler W P, Rowe S P, 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.
- [18] Zhang X, Wu Y, Zeng Q, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and first-in-human PET study of quinoline-containing PSMA tracers with decreased renal excretion [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(7): 4179-95. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00117.
- [19] Pomper M G, Musachio J L, Zhang J, et al. ^{111}C -MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase) [J]. *Mol Imaging*, 2002, 1(2): 96-101. doi: 10.1162/15353500200202109.
- [20] Foss C A, Mease R C, Fan H, et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: *in vivo* imaging in experimental models of prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11): 4022-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2690.
- [21] 王馨, 于振鹏, 汪会, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 动态成像诊断原发性肝癌与肝转移瘤的价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(5): 869-73. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.019.
- [21] Wang X, Yu Z P, Wang H, et al. The value of ^{18}F -FDG PET/CT dynamic imaging in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma with liver metastases [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(5): 869-73. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.019.
- [22] Mease R C, Dusich C L, Foss C A, et al. N-[N-[(S)-1, 3-Dicarboxypropyl] carbamoyl]-4-[^{18}F] fluorobenzyl-L-cysteine, [^{18}F] DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3036-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1517.
- [23] Chen Y, Pullambhatla M, Foss C A, et al. 2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[^{18}F] fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [^{18}F] DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(24): 7645-53. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-11-1357.
- [24] Szabo Z, Mena E, Rowe S P, et al. Initial evaluation of [^{18}F] DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer [J]. *Mol Imag Biol*, 2015, 17(4): 565-74. doi: 10.1007/s11307-015-0850-8.
- [25] Rowe S P, Macura K J, Mena E, et al. PSMA-based [^{18}F] DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer [J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(3): 411-9. doi: 10.1007/s11307-016-0957-6.
- [26] Chen Y, Lisok A, Chatterjee S, et al. (^{18}F) fluoroethyl triazole substituted PSMA inhibitor exhibiting rapid normal organ clearance [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(7): 1655-62. doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.6b00195.
- [27] Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, et al. Preclinical evaluation of ^{18}F -PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(3): 425-31. doi: 10.2967/jnumed.116.181768.
- [28] Zha Z, Choi S R, Ploessl K, et al. Radiolabeling optimization and preclinical evaluation of the new PSMA imaging agent [^{18}F] AIF-P16-093 [J]. *Bioconjug Chem*, 2021, 32(5): 1017-26. doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.1c00177.
- [29] Zhao R, Ke M, Lv J, et al. First-in-human study of PSMA-targeting agent, [^{18}F] AIF-P16-093: Dosimetry and initial evaluation in prostate cancer patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(6): 1753-62. doi: 10.1007/s00259-024-06596-y.
- [30] Zhao R, Xia Z, Ke M, et al. Determining the optimal pharmacokinetic modelling and simplified quantification method of [^{18}F] AIF-P16-093 for patients with primary prostate cancer (PPCa) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(7): 2124-33. doi: 10.1007/s00259-024-06624-x.
- [31] Liu T, Liu C, Xu X, 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): 1284-92. doi: 10.2967/jnumed.118.221671.
- [32] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(4): 688-97. doi: 10.1021/bc200279b.
- [33] 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. doi: 10.1186/s13550-014-0063-1.
- [34] Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -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): 1169-76. doi: 10.2967/jnumed.115.158550.
- [35] 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): 914-20. doi: 10.2967/jnumed.114.147413.
- [36] Young J D, 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): 1270-7. doi: 10.2967/jnumed.117.191882.
- [37] Saini S, Mullen G E D, Blower P J, et al. Radiochemistry and *in vivo* imaging of [^{45}Ti] Ti-THP-PSMA[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(2): 822-30. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00917.

Research progress of urea-containing PET tracers targeting prostate specific membrane antigen

Zhu Hong^{1,2}, Wang Hui², Si Hongwei², Zhang Dan², Chen Dengyun², Dai Pengfei^{1,2}

(¹Department of Respiratory and Critical Medical, ²Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Prostate cancer is one of the most common malignant tumors of male genitourinary system. Prostate cancer has the following characteristics: insidious onset, early asymptomatic or not obvious symptoms, complex etiology and pathogenesis, long incubation period and so on. Therefore, the realization of its early diagnosis and treatment is of great significance to the prognosis of patients. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a type 2 transmembrane glycoprotein that is highly expressed on the membrane of almost all primary and metastatic prostate cancer cells, and is an ideal target for prostate cancer imaging and treatment. In recent years, with the approval of urea-containing small molecule PET (positron emission computed tomography) radiopharmaceutical based on PSMA (^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -PSMA-1007), PET-CT (positron emission computed tomography/computed tomography) has shown new potential for early diagnosis and accurate staging of prostate cancer patients. Therefore, this review mainly summarizes the research progress of urea-containing PSMA PET imaging agents and finds that they have defects such as uptake in non-target tissues like the kidneys, lacrimal glands, and salivary glands. Thus, further optimizing their structure to reduce the uptake in non-target tissues, providing convenience for the labeling of therapeutic radiopharmaceuticals, thereby achieving the goal of integrated diagnosis and treatment, is an important development direction in this field.

Key words prostatic cancer; prostate-specific membrane antigen; positron emission tomography; PET tracers; urea-containing; ^{18}F ; ^{68}Ga

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81801736); Natural Science Foundation of Anhui Province (Nos. 2408085MH204、2108085QH355); Basic and Clinical Collaborative Research Enhancement Project of Anhui Medical University (No. 2023xkjT026)

Corresponding author Dai Pengfei, E-mail: daipf57@mail.ustc.edu.cn